VOLUMEN 2 DICIEMBRE, 1954 FASCICULO 2

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

REVISTA DE BIOLOGIA TROPICAL

SAN JOSE COSTA RICA

Toda la correspondencia, así como los artículos que se deseen someter para su publicación, deberán ser enviados a: Comité de Redacción de "REVISTA DE BIOLOGIA TROPICAL". Apartado 4500. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica, A. C.

REVISTA

DE

BIOLOGIA TROPICAL

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

VOLUMEN 2 DICIEMBRE, 1954 FASCICULO 2

SUMARIO

Rev. Biol. Trop. 2(2):113-168

Clínica y laboratorio de la Fiebre Amarilla en Costa Rica*

por

A. Romero** y A. Trejos***

(Recibido para su publicación el 1 de setiembre de 1954)

INTRODUCCION

La epidemia de fiebre amarilla selvática que azotó a Costa Rica durante los años de 1951 a 1952, no puede desligarse de los brotes de esa misma fiebre que se observaron en la vecina República de Panamá.

Desde 1929 se había reconocido el valle del este del Río Bayamo como una zona enzoótica de fiebre amarilla selvática (4), pero no fue sino hasta en 1948 que en la región de Pacora durante los meses de noviembre y de diciembre, se registraron, entre campesinos, las primeras cinco defunciones por fiebre amarilla. Dos de esos casos fueron debidamente comprobados histológicamente (2). En setiembre de 1949 se registraron en la región de Buena Vista, al Este del Canal de Panamá, otros tres casos fatales de fiebre amarilla y en enero de 1950 se comprobó un nuevo caso de muerte en el Distrito de Chagres, en el lado del Atlántico, doce millas al Oeste del lago de Gatún y al Oeste del Canal de Panamá.

Ya en esa época se advirtió al Ministerio de Salubridad Pública de Costa Rica la posibilidad de que unos 14 o 18 meses más tarde la epidemia podría extenderse a este país (2), pero fue en abril 1951, cuando se comprobó el primer caso de muerte por fiebre amarilla en un trabajador del ferrocarril en las inmediaciones y al sur de Almirante, que se dispuso una campaña preventiva contra la fiebre amarilla a base de dedetización y vacunación.

---

* Trabajo presentado en el XXIII Congreso Médico Nacional celebrado en diciembre de 1953.

** Servicio de Enfermedades Infecto-contagiosas del Hospital San Juan de Dios.

*** Laboratorio Bacteriológico del Hospital San Juan de Dios.

El señor Director General de Salubridad, Dr. Oscar Vargas, inició una campaña entre el cuerpo médico haciendo ver los peligros de la epidemia que se avecinaba y a la vez, desde el 27 de mayo de ese año 1951 (5), se emprendió la vacunación masiva en la Provincia de Limón.

La epidemia, que de la zona del Canal de Panamá se había propagado a lo largo de las regiones montañosas y lluviosas de la costa norte de esa República desde 1950, invadió a Costa Rica a lo largo de la vertiente montañosa del Atlántico, adelantándose a los cálculos previstos y en junio 1951, la Dra. Enid de Rodaniche del Gorgas Memorial Laboratory (4), aisló el virus de la fiebre amarilla en un enfermo de Nevecita, en la frontera con Panamá y el 24 de julio 1951 se comprobó la primera defunción por fiebre amarilla en las inmediaciones del Puerto de Limón, en Santa Rosa (Finca Watchope). Después de este primer caso fueron presentándose otros más, provenientes de Pacuarito de Siquirres, de Río Jiménez, Guácimo, El Bosque y Cayuga, para extenderse, en los primeros días de agosto (7 de agosto), a la zona de Río Cuarto de Grecia y más tarde a la región de San Carlos hasta La Fortuna de San Carlos (17 de octubre), siempre precedidos por una gran mortalidad de los monos que pueblan esas regiones.

Inesperadamente el 8 de octubre de 1951 se presentó el primer caso en la región Sur, en Buenos Aires (Potrero Grande), Provincia de Puntarenas, seguido unos días más tarde de otros 8 casos más.

Además se presentó un caso de Golfito y otro de Paquera en la Península de Nicoya completando así los 157 casos correspondientes al año 1951.

Durante el año 1952 siguieron apareciendo esporádicamente algunos casos y en los meses de junio, julio, agosto y setiembre, se presenta un nuevo pequeño brote epidémico en la región de San Isidro del General, precedido también por la correspondiente epizootia, para terminar con tres casos más registrados de enero a marzo 1953, últimos enfermos ingresados al Servicio de Infecto-Contagiosos del Hospital San Juan de Dios.

Los casos de Fiebre Amarilla se presentaron en las siguientes regiones: (véase el mapa adjunto).

PROVINCIA DE LIMON

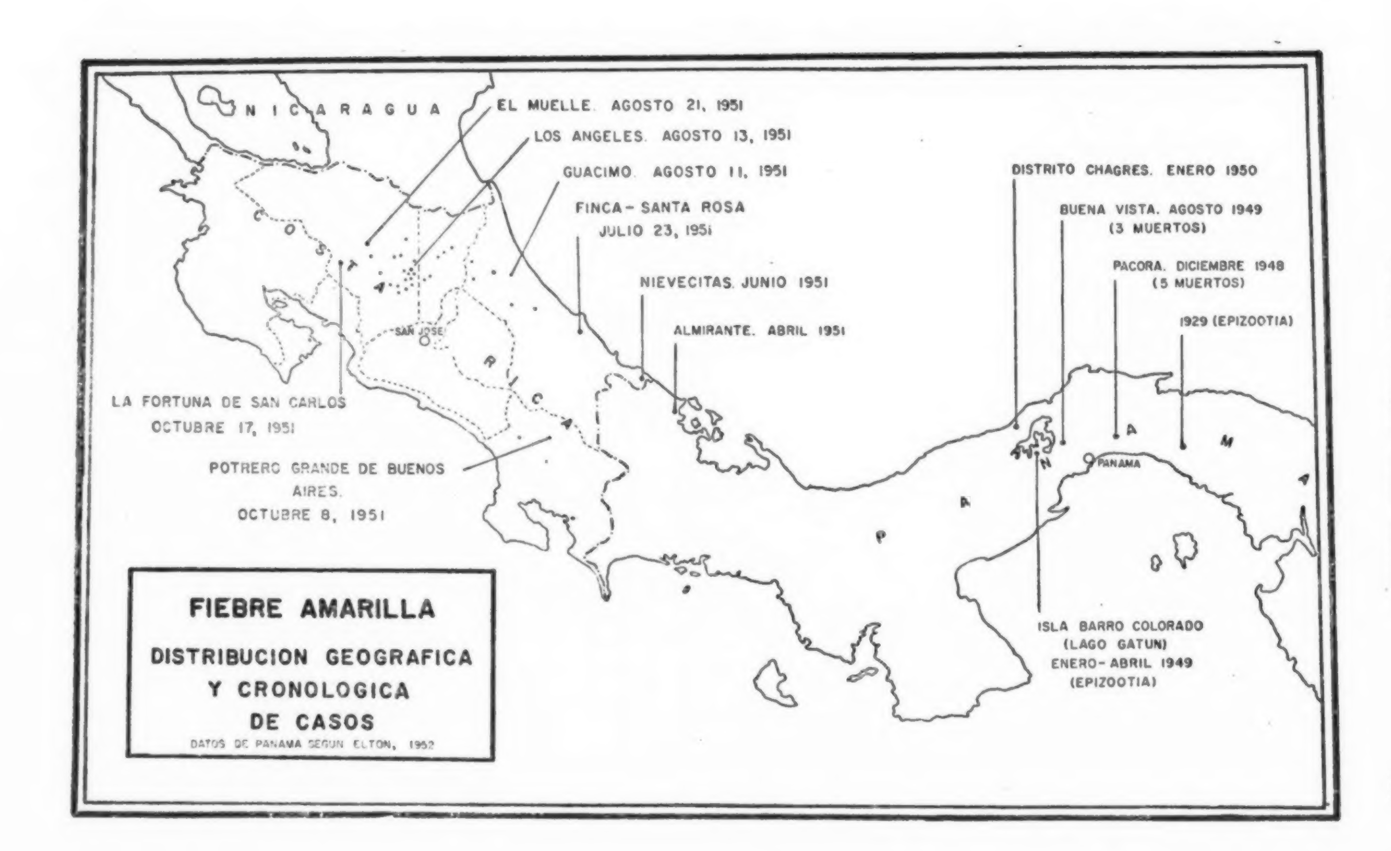
Santa Rosa (Watchope)
Pacuarito de Siquirres
Río Jiménez
El Bosque
Guápiles
Cayuga

PROVINCIA DE HEREDIA

Puerto Viejo
Chilamate
La Virgen
Colonia Carvajal
San Miguel

PROVINCIA DE ALAJUELA

Río Cuarto
Los Angeles
Sardinal
Carrizal
Venecia
Aguas Zarcas
Altamira
Pital


NICARAGUA
COSTA RICA
PANAMA
SAN JOSE
EL MUELLE. AGOSTO 21, 1951
LOS ANGELES. AGOSTO 13, 1951
GUACIMO. AGOSTO 11, 1951
FINCA - SANTA ROSA
JULIO 23, 1951
NIEVECITAS. JUNIO 1951
ALMIRANTE. ABRIL 1951
DISTRITO CHAGRES. ENERO 1950
BUENA VISTA. AGOSTO 1949
(3 MUERTOS)
PACORA. DICIEMBRE 1948
(5 MUERTOS)
1929 (EPIZOOTIA)
ISLA BARRO COLORADO
(LAGO GATUN)
ENERO - ABRIL 1949
(EPIZOOTIA)
LA FORTUNA DE SAN CARLOS
OCTUBRE 17, 1951
POTRERO GRANDE DE BUENOS
AIRES.
OCTUBRE 8, 1951
FIEBRE AMARILLA
DISTRIBUCION GEOGRAFICA
Y CRONOLOGICA
DE CASOS
DATOS DE PANAMA SEGUN ELTON, 1952

San Gerardo
Santa Rita
San Rafael
La Legua
San Jorge
Laguna

Chaparrón
Florencia
El Muelle
San Rafael
Platanares
La Fortuna

PROVINCIA DE PUNTARENAS

Golfito
Paquera

PROVINCIA DE SAN JOSÉ
Zona de Buenos Aires

Volcán
Potrero Grande
Las Pilas

CUADRO I

Ditribución geográfica de los casos

	Totales	Sobrevivientes		Muertos	
		Enfermos vacunados	Enfermos no vacunados	vacunados	no vacunados
TOTALES	157	73	41	19	24
Provincia de Limón	18	6	5	0	7
Provincia de Heredia					
Zona Sarapiquí	32	14	15	1	2
Provincia de Alajuela..					
Zona Río Cuarto	75	42	14	14	5
Zona San Carlos	21	9	3	4	5
Provincia de San José					
Zona Buenos Aires	9	2	4	0	3
Provincia de Puntarenas					
Golfito y Paquera	2	0	0	0	2

El cuadro I hace ver:

1º) Que todos los enfermos que fallecieron en la Provincia de Limón no estaban vacunados, indicando que la vacunación, si bien es cierto que no evitó la enfermedad en algunas personas, fue efectiva en el sentido de que la enfermedad revistió una forma benigna.

2º) En Río Cuarto y San Carlos fallecieron muchos enfermos vacunados y
3º) En Sarapiquí se registraron pocas defunciones.

La mortalidad de vacunados en Río Cuarto y San Carlos se debió a que la vacunación se hizo casi simultáneamente al brote epidémico y la inmunidad que produce la vacuna Dakar todavía no se había logrado. La mortalidad baja registrada en Sarapiquí posiblemente se debió a que los enfermos de esas zonas eran renuentes a trasladarse al Hospital y muchos fallecieron en sus domicilios.

El estudio clínico que presentamos comprende únicamente los primeros 157 casos observados hasta el 31 de diciembre de 1951. Los casos estudiados nos han permitido reconocer los síntomas o signos que consideramos más importantes y de mayor utilidad para el médico práctico que ejerce en el campo.

CUADRO II

Casos de Fiebre Amarilla observados en el Servicio de Infectocontagiosos de Adultos del Hospital San Juan de Dios de San José de Costa Rica en los años 1951 — 1952

	1951			1952		
	Ingresos	Muertos Nº absoluto	Muertos %	Ingresos	Muertos Nº absoluto	Muertos %
TOTAL	157	43	27.4	46	13	28.3
Enero	—	—	—	3	1	33
Febrero	—	—	—	—	—	—
Marzo	—	—	—	1	1	100
Abril	—	—	—	—	—	—
Mayo	—	—	—	—	—	—
Junio	—	—	—	13	1	7.7
Julio	2	2	100	3	2	66
Agosto	76	21	27.6	8	1	12.5
Setiembre	59	11	18.6	11	6	54.5
Octubre	15	6	40	3	—	—
Noviembre	2	1	50	1	—	—
Diciembre	3	2	66	3	1	33

NOTA:

En los 157 casos de 1951 figuran dos menores de 12 años (uno de ellos falleció). En el Servicio de Infecto-Contagiosos de Niños menores de 12 años se observaron 14 casos de Fiebre Amarilla en 1951, haciendo un total para ese año de 171 casos.

El hacer resaltar los síntomas principales y las pruebas de laboratorio más útiles para el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad, es el objetivo que nos proponemos en este trabajo, como un aporte a la patología nacional y al conocimiento de la fiebre amarilla selvática en general.

Este trabajo sólo fue posible gracias a la eficaz colaboración del Dr. Ernesto Arciniegas y del Dr. Alvarez, médicos internos del Servicio de Infecto-contagiosos durante la epidemia y del Director del Departamento de Bacteriología de Salubridad Pública, Lic. Arnoldo Castro Jenkins.

FIEBRE AMARILLA EN COSTA RICA

De Julio 1951 a Diciembre 1952

Del mes de julio de 1951 al mes de diciembre de 1952 se observaron en el servicio de enfermedades infectocontagiosas de adultos del Hospital San Juan de Dios, 203 casos de fiebre amarilla. Entre ellos hubo 56 muertos.

En el presente estudio analizaremos únicamente los 157 casos observados en el servicio de adultos, incluyendo dos menores de 12 años, que estuvieron a nuestro cargo en ese año. (Cuadro II).

CUADRO III

Distribución de los casos según la edad

	Nº total de casos	Fallecidos	
		Nº casos	%
0 a 9 años	1	1	100
10 a 19 "	36	6	16.6
20 a 29 "	49	12	24.5
30 a 39 "	35	14	40
40 a 49 "	23	4	17.4
50 a 70 "	13	6	46.1

NOTA:

a) El alto porcentaje de muertos que figuran en los menores de nueve años, no tiene valor porque la niña que falleció fue la única menor de 10 años que se tomó en cuenta en este estudio. El verdadero porcentaje para esa edad debiera ser el de un caso de muerte en 16 menores de 12 años que se observaron, es decir, un 6.2%.

b) Entre los mayores de 50 años se observó un caso de 66 años y otro de 70 años.

ANALISIS GENERAL DE LOS CASOS

SEXO

Hombres: 135 casos o sea el 86% con una mortalidad de 38 casos o sea el 28.1%.

Mujeres: 22 casos o sea el 14% con una mortalidad de 5 casos o sea el 22.7%.

La mayor frecuencia de la fiebre amarilla selvática observada en el sexo masculino se debe a la mayor exposición del hombre a la picada del Hemagogo

La enfermedad se mostró ligeramente más benigna en la mujer.

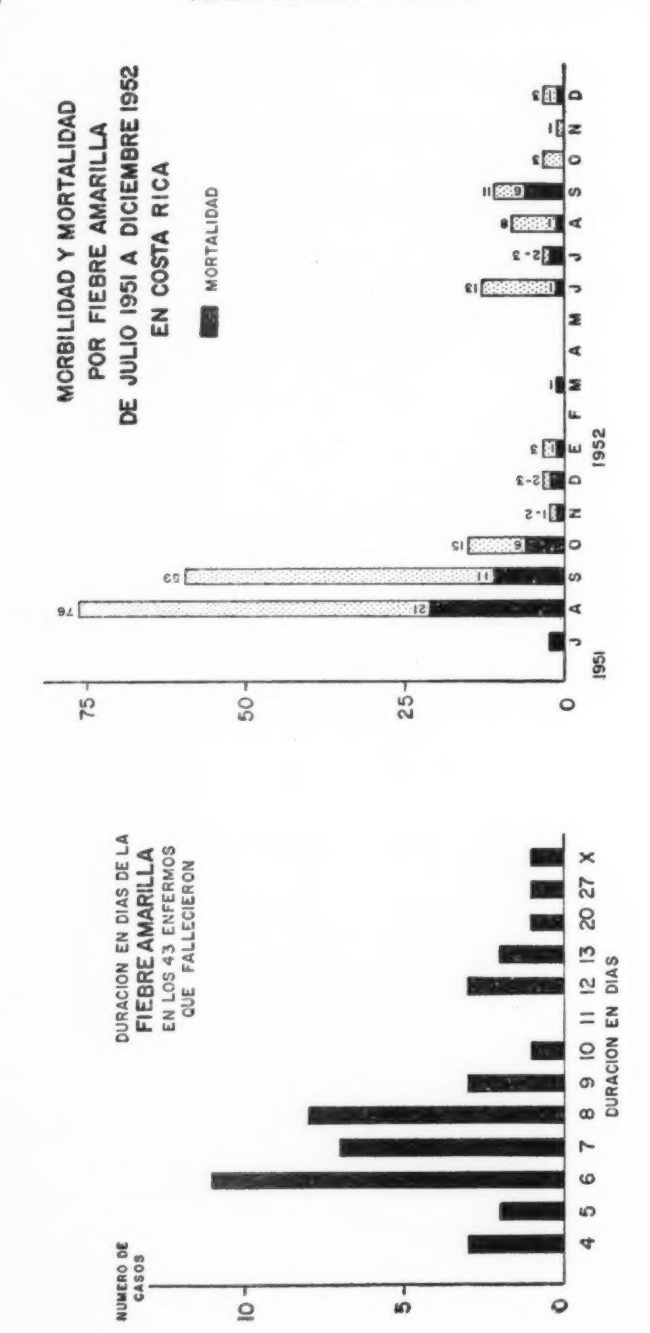
CUADRO IV

Porcentajes de mortalidad en los grupos que ingreson en los distintos días de evolución de la enfermedad

Días de enfermedad	Nº de enfermos	Hombres	Muertos	Mujeres	Muertas	Porcentaje total de mortalidad
TOTALES	157	135	38	22	5	27.4
1º	3	2	2	1	—	66
2º	23	20	3	3	1	17.4
3º	31	27	7	4	—	23.3
4º	30	28	9	2	—	30
5º	27	23	7	4	3	37
6º	13	10	3	3	—	23
7º	9	8	3	1	—	33.3
8º	6	5	—	1	—	0
9º	6	4	—	2	1	16.6
10º	2	2	1	—	—	50
11º	1	1	—	—	—	0
12º	3	3	2	—	—	66
14º	1	—	—	1	—	0
21º	1	1	—	—	—	0
X	1	1	1	—	—	100

EDAD

La mayor frecuencia se observó entre los 10 y 40 años (120 casos) por ser la edad más activa en los trabajos agrícolas.


MORBILIDAD Y MORTALIDAD
POR FIEBRE AMARILLA
DE JULIO 1951 A DICIEMBRE 1952
EN COSTA RICA
MORTALIDAD
0
25
50
75
J A S O N D E F M A M J J A S O N D
1951
1952
DURACION EN DIAS DE LA
FIEBRE AMARILLA
EN LOS 43 ENFERMOS
QUE FALLECIERON
NUMERO DE CASOS
0
5
10
4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 20 27 X
DURACION EN DIAS

La mayor mortalidad se observó después de los 50 años de edad posiblemente por el grado de debilidad de esos organismos. En las edades menos de 40 años se observó una mortalidad creciente, alcanzando el 40% en la década 30 a 39 años.

Por el día de evolución de la enfermedad en que los enfermos ingresaron al Hospital, se notó un aumento de porcentajes de mortalidad, hasta el quinto día, no tomando en cuenta los que ingresaron el primer día porque su número fue muy bajo.

CUADRO V

Relación de la mortalidad según la edad y el día de enfermedad en que ingresaron los pacientes al Hospital

Día de enfermedad	Nº de casos	Total Muertos	Edad en años					
			0 a 9	10 a 19	20 a 29	30 a 39	40 a 49	50 a más
TOTALES	157	43	1	6	12	14	4	6
1º	3	2	—	—	2	—	—	—
2º	23	4	—	—	1	3	—	—
3º	31	7	—	3	1	3	—	—
4º	30	9	—	2	2	3	1	1
5º	27	10	—	1	2	2	2	3
6º	13	3	—	—	3	—	—	—
7º	9	3	—	—	1	1	—	1
8º	6	—	—	—	—	—	—	—
9º	6	1	1	—	—	—	—	—
10º	2	1	—	—	—	1	—	—
11º	1	—	—	—	—	—	—	—
12º	3	2	—	—	—	1	1	—
14º	1	—	—	—	—	—	—	—
21º	1	—	—	—	—	—	—	—
X	1	1	—	—	—	—	—	1

La mortalidad fue mayor para los que ingresaron el 5º día de enfermedad y para los enfermos comprendidos entre los 30 y 39 años de edad.

VACUNACION

De los 157 enfermos 65, es decir 41.4% no habían sido vacunados; fallecieron 24, es decir un 36.9% y 92, es decir 58.6% habían sido vacunados; fallecieron 19, es decir un 20.6%.

CUADRO VI

Los 73 enfermos vacunados que curaron, se clasifican por los días que llevaban de vacunados y por el día de enfermedad en que ingresaron al Hospital

Día de enfermedad	DIAS DE VACUNADOS						
	Menos de 5 días	Menos de 10 días	Menos de 20 días	Menos de 30 días	30 a 60	60 y más	Revacunados
TOTALES	11	12	16	15	8	3	5
1º	—	—	1	—	—	—	—
2º	1	5	6	3	—	—	—
3º	1	1	4	3	2	—	3
4º	3	1	—	3	3	1	—
5º	3	1	1	2	1	1	2
6º	1	—	2	1	2	—	—
7º	1	1	1	1	—	1	—
8º	—	2	—	2	—	—	—
9º	1	—	1	—	—	—	—
10º	—	—	—	—	—	—	—
11º	—	—	—	—	—	—	—
12º	—	1	—	—	—	—	—

NOTA:

Hubo 3 casos que fueron vacunados después de haberse iniciado la enfermedad que no se tomaron en cuenta.

Entre los enfermos vacunados sobrevivientes, sólo 11 sobre 73 tenían más de 30 días de vacunados.

CUADRO VII

Los 19 casos vacunados que fallecieron clasificados por el número de días de vacunados antes de enfermar y por el día de enfermedad en que ingresaron al Hospital

Día de enfermedad	DIAS DE VACUNADOS					
	Menos de 6 días	de 6 a 10 días	de 11 a 20 días	de 21 a 30 días	31 a 60 días	61 y más días
TOTALES	4	2	8	1	1	2
1º	—	—	1	—	—	—
2º	1	—	2	—	—	—
3º	—	—	2	—	1	—
4º	1	—	1	—	—	—
5º	—	1	2	—	—	1
6º	1	—	—	—	—	—
7º	—	1	—	—	—	—
8º	—	—	—	—	—	—
9º	—	—	—	1	—	—
10º	—	—	—	—	—	1
11º	—	—	—	—	—	—
12º	1	—	—	—	—	—

NOTA:

Hubo un caso fallecido que fue vacunado 3 días después de iniciada la enfermedad que no se tomó en cuenta.

Entre los 18 vacunados que fallecieron sólo 3 tenían más de 30 días de vacunados. En los enfermos vacunados, tanto en los que sobrevivieron como en los que fallecieron se observó que el número de personas que no se protegió después del mes de vacunadas fue relativamente bajo, indicando el valor preventivo de la vacuna Dakar.

CUADRO VIII

Los 92 enfermos vacunados y su porcentaje de mortalidad clasificados por el día de enfermedad en que ingresaron al Hospital

Día de enfermedad	Nº casos vacunados	Fallecidos	
		Nº absoluto	%
TOTALES	88	18	20.6
1º	2	1	50
2º	18	3	16
3º	17	3	17
4º	13	2	12
5º	15	4	26
6º	7	1	14
7º	6	1	16
8º	4	—	—
9º	3	1	33
10º	1	1	100
11º	—	—	—
12º	2	1	50

NOTA:

Hubo 4 casos que no se tomaron en cuenta porque fueron vacunados después de iniciada la enfermedad (uno de ellos falleció).

La mortalidad va en aumento según el día de evolución de la enfermedad en que ingresa el enfermo, sin alcanzar los valores de la mortalidad general. El porcentaje de mortalidad es más bajo en los vacunados.

CUADRO IX

Los 65 enfermos no vacunados y su porcentaje de mortalidad clasificados por por el día de enfermedad en que ingresaron al Hospital

Día de enfermedad	Nº casos	Fallecidos	
		Nº absoluto	%
TOTALES	65	24	36.9
1º	1	1	100
2º	5	1	20
3º	14	4	29
4º	17	7	41
5º	11	5	45
6º	6	2	33
7º	3	2	66
8º	2	—	—
9º	1	—	—
10º	1	—	—
11º	1	—	—
12º	1	1	100
14º	1	—	—
X	1	1	100

La mortalidad va en aumento en los grupos de enfermos que ingresaron del 2º al 5º de enfermedad, alcanzando valores más altos que los observados en la mortalidad general.

CUADRO X

Los 88 vacunados antes de iniciarse la enfermedad clasificados por el número de días que tenían de vacunados y su mortalidad

	Nº Casos	Fallecidos	
		Nº absoluto	%
Menos de 5 días de vac.	15	4	26
" " 10 " " "	14	2	14
" " 20 " " "	24	8	33
" " 30 " " "	16	1	6
30 a 60 " " "	9	1	11
60 " más " " "	5	2	40
Revacunados	5	0	—

Por este cuadro se nota que en los enfermos que llevaban menos de 5 días de vacunados hubo un porcentaje de mortalidad similar a la mortalidad general (27.4%); que en los enfermos que llevaban entre 10 y 20 días de vacunados el porcentaje de mortalidad fue mayor que la mortalidad general y que en los que llevaban más de 60 días de vacunados la mortalidad fue mucho más alta, equiparándose al porcentaje de mortalidad en los no vacunados que fue 36.9%, indicando que sólo estos no habían recibido ninguna protección por la vacuna Dakar.

SINTOMATOLOGIA

En la gráfica adjunta se puede ver claramente la incidencia de los distintos síntomas subjetivos y de los signos odjetivos descubiertos por el examen físico que se observaron en los enfermos estudiados.

El total de enfermos observados fue de 157 y el total de muertes registradas entre ellos fue de 43. Cada columna indica el número total de enfermos que presentaron el síntoma apuntado al pie y la parte negra de cada columna representa la incidencia del síntoma en los enfermos que fallecieron. Los síntomas consignados fueron sólo aquellos que nosotros pudimos observar o los que consideramos como veraces por la seguridad y claridad con que eran recordados y referidos por el enfermo o por alguna persona de la familia que lo atendió de cerca desde el principio de la enfermedad.

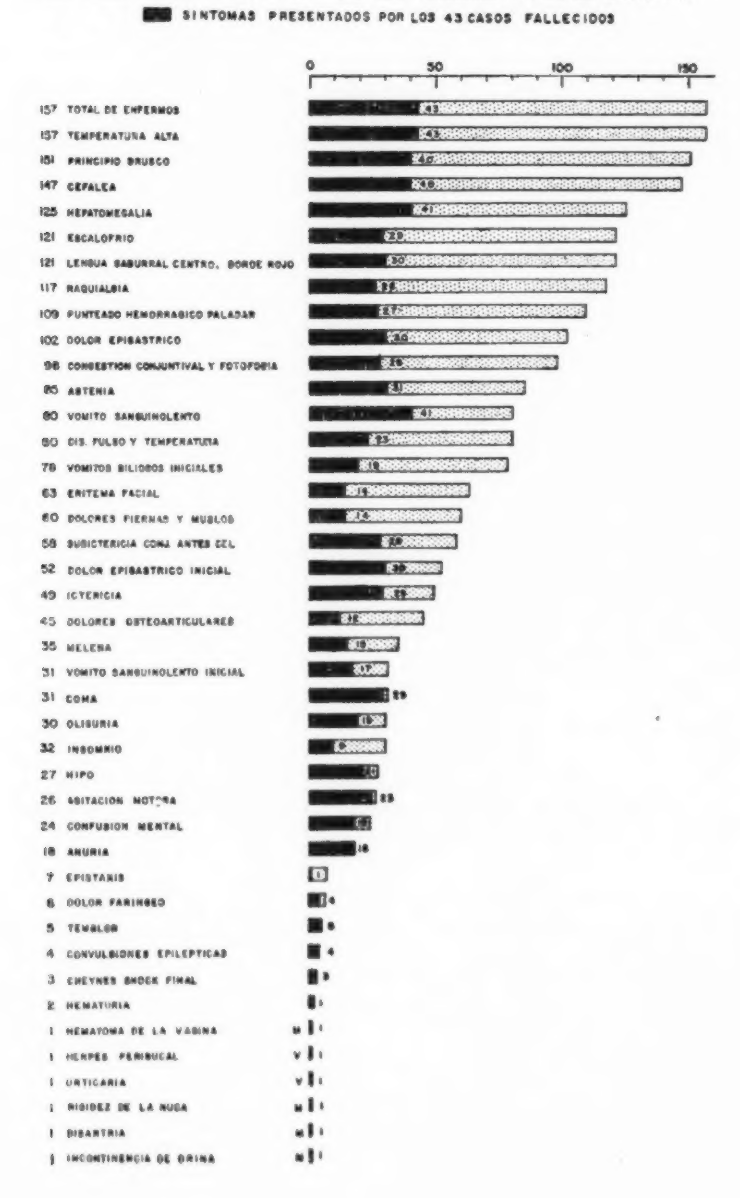
Por el interés práctico que para el diagnóstico clínico precoz pueden tener algunos de estos síntomas, haremos su descripción, haciendo hincapié en los caracteres que revistieron en los primeros tres días o cuatro de enfermedad.

SINTOMATOLOGIA

157 CASOS DE FIEBRE AMARILLA EN COSTA RICA

CADA BARRA INDICA EL NUMERO DE CASOS QUE PRESENTAN EL SINTOMA RESPECTIVO

SINTOMAS PRESENTADOS POR LOS 43 CASOS FALLECIDOS



Principio

La enfermedad se inicia bruscamente, por un escalofrío intenso con la temperatura alta, acompañada de cefalea, raquialgia, vómitos, dolor epigástrico y astenia.

El principio brusco se observó en 151 casos, es decir en un 96 por ciento de los casos. Durante el trabajo, o durante el sueño por la noche, el enfermo se sentía bruscamente preso de un frío intenso que le obligaba a abandonar su trabajo o le despertaba. Este escalofrío podía ser pasajero, repetirse por dos o tres veces en el mismo día, prolongarse por una o dos horas. Desde ese momento el enfermo se resentía de un quebrantamiento general y al terminar el escalofrío acusaba una sensación de "calor quemante" en todo el cuerpo: la fiebre se había instalado.

Temperatura

Al terminar el escalofrío se instala la fiebre en el 100 por ciento de los casos, con sensación de calor intenso y sequedad generalizada en la piel, con temperatura de 38°C a 39°C que aumentará cada día para alcanzar su acme, en la mayoría de los casos, al tercer día y luego descender, por lo general en lisis, a 37°C y desaparecer definitivamente o para reaparecer al día siguiente a los dos días, en una segunda curva febril que se mantiene por dos, tres, cuatro o hasta seis días más, pero sin alcanzar los máximos niveles de la primera curva febril.

En los enfermos que ingresaron en los primeros cinco días de enfermedad y que sobrevivieron, la temperatura se presentó así:

	1° día enf. 1 enfermo	2° día enf. 19 enfermos	3° día enf. 24 enfermos	4° día enf. 21 enfermos	5° día enf. 17 enfermos
< 39°C	0	5 (26%)	9 (37%)	14 (66%)	14 (82%)
> 39°C	1	14	15	7	3

En los enfermos que ingresaron en los primeros cinco días de enfermedad y que fallecieron, la temperatura se presentó así:

	1° día enf. 2 enfermos	2° día enf. 4 enfermos	3° día enf. 7 enfermos	4° día enf. 9 enfermos	5° día enf. 10 enfermos
< 39°C	2	0	0	4	7
> 39°C	0	4	7	5	3

Estos datos hacen ver, 1º) Que en las formas graves que fallecieron la temperatura asciende de 38ºC a más de 39ºC del 1º al 2º día; que la temperatura se mantiene alta el 2º y 3º día en todos los casos y que desciende del 4º día en adelante.

2º) Que hay formas benignas en donde la temperatura no alcanza los 39ºC en el 2º y 3º día.

3º) Que espontáneamente, en la forma grave, la temperatura tiende a bajar el 4º día en la mitad de los casos.

4º) Que en las formas benignas se observa un descenso de la temperatura o se mantiene por debajo de 39ºC en un porcentaje ascendente desde el 2º día de fiebre como se ve en el cuadro anterior.

26% en el 2º día
37% en el 3º día
66% en el 4º día
88% en el 5º día

Acme

En los enfermos ingresados el 1er. día de enfermedad (dos fallecieron y uno sobrevivió) la temperatura ascendió del 1º al 2º día, teniendo su acme en el 2º día. Uno de ellos presentó más de 39ºC desde el primer día.

En los 23 enfermos que ingresaron el 2º día de enfermedad y en los tres que ingresaron el 1º día, es decir, en 26 casos, la temperatura máxima se observó:

En el 2º día en 10 casos -- (entre ellos los 6 casos que fallecieron).
En el 3º día en 15 casos
En el 4º día en 1 caso

En los 31 enfermos que se presentaron el 3º día de enfermedad la temperatura máxima se observó:

En el 3º día en 25 casos — (entre ellos los 7 casos que fallecieron).
En el 4º día en 6 casos.

En resumen, de los 57 casos que fueron observados en sus primeros 3 días de enfermedad:

10 casos tuvieron su temperatura máxima el 2º día de enfermedad
40 " " " " " " 3º " " "
7 " " " " " " 4º " " "

Duración

En los 26 casos que se observaron desde el 1º y 2º día de enfermedad la duración de la fiebre fue así:

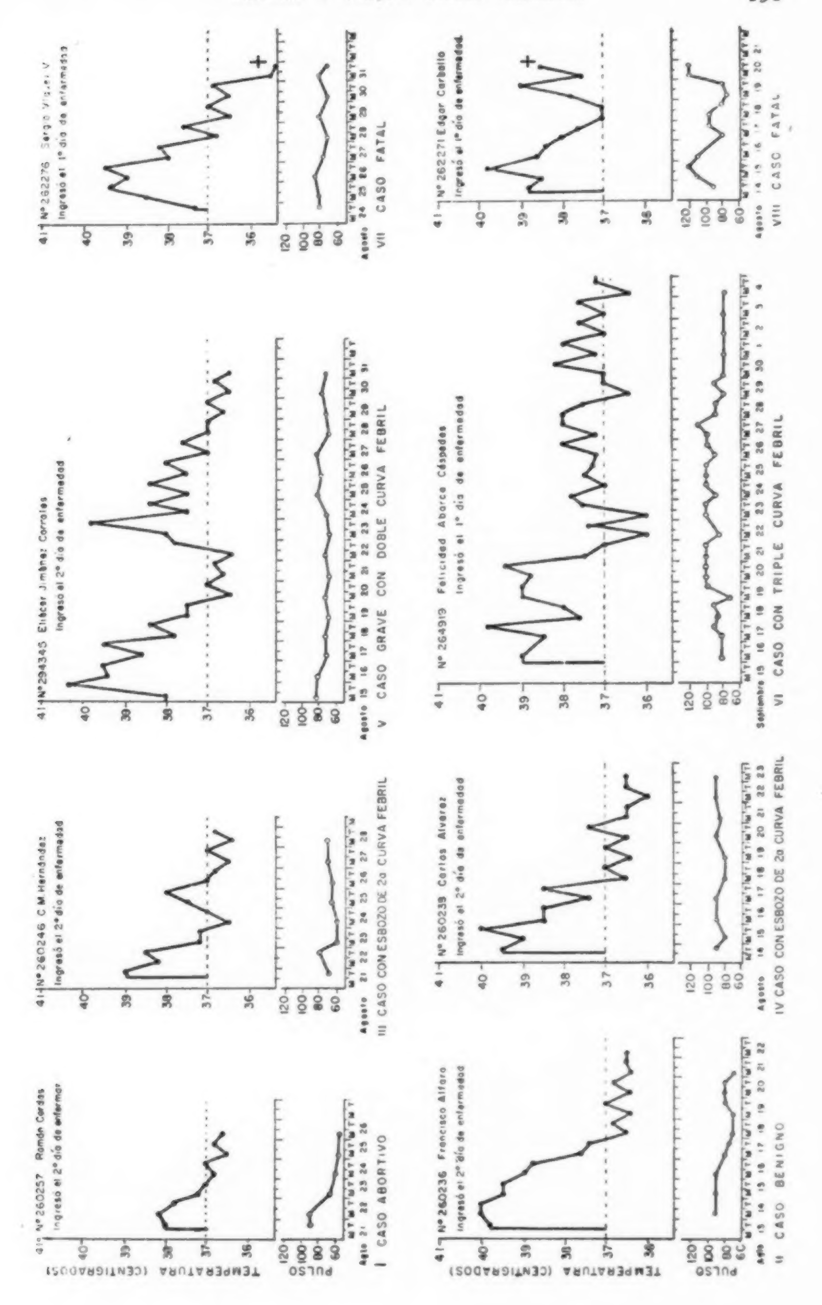
Duración de pirexia	Nº de casos	Fallecidos
3 días	4	1
4 "	2	1
5 "	8	1
6 "	8	3
7 "	3	0
8 "	1	0

En los 31 casos observados desde el 3º día de su enfermedad la duración de la fiebre fue así:

Duración de pirexia	Nº de casos	Fallecidos
3 días	1	0
4 "	2	1
5 "	6	0
6 "	12	5
7 "	7	1
8 "	1	0
10 "	1	0
11 "	1	0

Si eliminamos la posible influencia favorable del tratamiento en esos dos grupos de enfermos, encontramos que la duración de la fiebre para los 57 enfermos observados en los tres primeros días de la enfermedad fue así:

Duración de pirexia	Nº de casos	Fallecidos
TOTAL	57	13
3 días	5	1
4 "	4	2
5 "	14	1
6 "	20	8
7 "	10	1
8 "	2	0
9 "	0	0
10 "	1	0
11 "	1	0


TEMPERATURA (CENTIGRADOS)
PULSO
I CASO ABORTIVO
II CASO BENIGNO
III CASO CON ESBOZO DE 2a CURVA FEBRIL
IV CASO CON ESBOZO DE 2a CURVA FEBRIL
V CASO GRAVE CON DOBLE CURVA FEBRIL
VI CASO CON TRIPLE CURVA FEBRIL
VII CASO FATAL
VIII CASO FATAL

En todos estos casos la duración media de la fiebre es de 5 a 7 días y la mortalidad más acentuada se observó con una duración de 6 días de fiebre.

Evolución de la temperatura

En los 13 casos que fallecieron la temperatura descendió:

En 6 casos: en lisis hasta la hipotermia.

En 2 casos: en crisis a 37°C en el quinto o en el sexto día de evolución para ascender después.

En 3 casos: con remitencia a 38°C en el cuarto, en el quinto o en el sexto día.

En los 44 casos que sobrevivieron la temperatura descendió:

En 13 casos: a lo normal en lisis.

En 21 casos: bajó la temperatura a lo normal en lisis pero presentó una ligera elevación de 0,5°C después de dos días de apirexia.

En 3 casos: presentaron remitencias a 38°C en el tercero, en el cuarto o en el quinto día, antes de descender en lisis definitivamente.

En 7 casos: bajó la temperatura en lisis a lo normal y después de dos días de apirexia volvió a presentarse una nueva curva febril que se inició en el quinto día, en el sexto o en el sétimo día para mantenerse por cinco o seis días. Uno de éstos presentó, después de esta segunda curva febril, un día de apirexia seguido de una tercerca curva febril de nueve días.

Algunos ejemplos pueden ser observados en las curvas que reproducimos en la página 131.

El hecho de que entre estos 44 sobrevivientes hubiera 9 casos con ictericia, 17 con vómitos hemorrágicos (rojos, negros o achocolatados) 4 casos con delirio, 1 caso con hipo y 1 caso en estado semicomatoso, indica que en estos enfermos hubo casos que si no fueron fatales, sí revistieron formas muy graves.

De lo expuesto se deduce que: *cuando la temperatura se sostiene alta por encima de 39°C durante varios días, constituye síntoma de mal pronóstico; asimismo cuando desciende a la hipotermia.*

ESCALOFRIO

El escalofrío se registró en 121 enfermos, es decir en el 77,4 por ciento de los casos, sin tomar en cuenta aquellos en que no se pudo obtener infor-

mación y en los que el escalofrío no fue tan intenso que llamara la atención del enfermo. En la mayoría de los 121 casos el escalofrío fue intenso y prolongado como los que se acusan en el paludismo pero no se repitió en los días subsiguientes, como sucede en esta enfermedad. En unos pocos casos en que no fue muy intenso, se repitió dos o tres veces durante el primer día.

CEFALEA

La cefalea se presentó en 142 enfermos, es decir en el 90,4 por ciento de los casos. Se trató de una cefalea frontal con fuerte dolor supraciliar o retroocular en la mayoría de los casos. La fotofobia que se encontró en el 62,4 por ciento de los casos acentuaba la cefalea por exposición a la luz.

RAQUIALGIA

La raquialgia se observó en 117 casos, es decir en el 74,5 por ciento. Este síntoma se acompañó de dolores en las piernas y muslos en sesenta casos, es decir en 38,2 por ciento, y de dolores osteoarticulares en 45 casos, es decir en el 28.6 por ciento.

VOMITOS

En los tres primeros días de la enfermedad se presentaron vómitos biliosos en 78 casos, o sea en 49,6 por ciento y vómitos sanguinolentos en 31 casos es decir en 19,7 por ciento.

Un total de 109 casos, es decir un 69,4 por ciento vomitaron entre el primero y el tercero día. Los casos restantes sólo presentaron náuseas.

Los vómitos se mantenían constantes y muchos enfermos, después de los vómitos biliosos, presentaron al tercero, cuarto o quinto día, vómitos sanguinolentos, al grado que estos últimos se observaron en un total de 80 casos, o sea en el 50,9 por ciento.

Los vómitos, por regla general, fueron al principio de sangre roja, después de sangre negra (digerida) color carbón y más tarde color achocolatado.

Sin embargo, en algunos pocos casos se observó el vómito negro o achocolatado sin que el enfermo hubiera vomitado previamente sangre roja o que hubiera presentado vómitos biliosos.

Entre los 43 casos que fallecieron, seis presentaron vómitos sanguinolentos desde el segundo día de enfermedad; los demás los presentaron del tercer día en adelante. Entre los 114 casos que sobrevivieron sólo uno presentó vómitos sanguinolentos el primer día de enfermedad y un caso los presentó desde el segundo día de enfermedad.

DOLOR EPIGASTRICO

El dolor epigástrico se manifestó como síntoma inicial de los dos primeros días en 52 casos (en el 33.17%), pero en el curso de la enfermedad se observó en 102 casos, es decir en el 64.9 por ciento.

ASTENIA

El agotamiento físico se registró en 85 casos, es decir 54.1 por ciento; en muchos de ellos se manifestó desde el principio, en los dos primeros días de la enfermedad.

EXAMEN FISICO

Al ingreso el enfermo se mostraba, por regla general, angustiado, asténico, agotado por los vómitos y al examen fácilmente podía descubrirse por la simple inspección.

INSPECCION

1º) *El eritema facial* que se encontró en 63 casos, es decir en el 40,1 por ciento, algunas veces era tan intenso que parecía escarlatiniforme. Al disminuir el eritema o al desaparecer, dejaba una coloración amarillenta más acentuada en la frente, pómulos, surcos nasogenianos y en la zona peribucal. Este eritema se extendía, en unos pocos casos, a la cara anterior del tórax.

2º)*Congestión conjuntival* se observó acompañada de fotofobia en 38 casos, es decir en el 62,4 por ciento. Fue entre estos casos que se observó una subictericia conjuntival en 58 enfermos antes del quinto día de enfermedad (36,9%). En 49 de estos mismos casos se desarrolló más tarde una franca ictericia.

Entre los 43 casos que fallecieron, 26 casos presentaron subictericia conjuntival antes del tercer día de enfermedad. Entre los 114 que sobrevivieron sólo 6 presentaron subicteria antes del tercer día de enfermedad. La ictericia no se observó más que del cuarto día en adelante, haciéndose más notoria en la palma de las manos, antebrazos y cara anterior del tórax. La ictericia subclínica fue mucho más frecuente como lo demuestran los estudios de Miranda (5) y el cuadro XI.

3º) *La lengua roja en los bordes y saburral en el centro* se observó en 121 casos (77,4%).

4º) *En el velo del paladar se observó un punteado hemorrágico* en 109 casos (69.4%), como se ve en el sarampión, en la escarlatina y en la parotiditis. En algunos casos se trataba de una verdadera capa hemorrágica.

PALPACION

1º) *Un pulso* lento, amplio, fuerte, mostrando disociación entre el pulso y la temperatura, se encontró en 80 casos (50,9%).

No encontramos pulso rápido en los enfermos que pudimos observar durante el 1º y 2º día de enfermedad, pero tampoco observamos bradicardias por debajo de 60 pulsaciones.

Ingresados antes 4º día	Disociación pulso y temperatura	Relación pulso y temperatura	Taquicardia
Muertos 22	20	2	0
Sobrevivivientes 65	45	16	4
Ingresados después 4º día			
Muertos 20	3	7	10
Sobrevivientes 49	12	25	12

NOTA:

Entre los casos fallecidos no se consignó un caso que ingresó muerto al Hospital.

2º) *El dolor en el epigastrio* se observó en 102 casos (64.9%); con la presión se acentuaba y provocaba reacción de defensa del enfermo.

3º) *Hepatomegalia dolorosa* se observó en 125 casos (79.6%).

4º) *La esplenomegalia* sólo se observó en 26 casos, algunos de ellos con antecedentes palúdicos.

5º) *El dolor vesical a la presión* se observó en tres casos.

AUSCULTACION

La auscultación de los pulmones no reveló nada anormal en los primeros días y sólo se encontraron estertores congestivos de las bases en algunos casos ya muy graves.

Los ruidos cardíacos eran normales y solamente se notaron un poco debilitados en la fase terminal de los casos que fallecieron.

La presión arterial se encontró normal durante los primeros días de enfermedad en todos los casos en que se investigó notándose únicamente un franco descenso en la fase terminal de los casos graves.

El electrocardiagrama tomado a cuatro enfermos en distintos grados de evolución y de gravedad por el Doctor Rodrigo Cordero Zúñiga, mostró un trazo normal.

CUADRO XI

Bilirrubinemia total en diversos días de evolución de la enfermedad

Nombre	Vómito negro N. Vómito bilioso B.	Ictericia	Bilirrubinemia total en miligramos y día de enfermedad											
			3°	4°	6°	7°	8°	9°	11°	12°	13°	16°	23°	25°
J. M. M.	—	5° día			5.1						15.5			
R. G.	V. N.	14° día					2.5			5.3			0.85	
S. H.	V. N.	9° día				3.2						5.5		
M. H.	V. B.	7° día							8.7					5.2
J. M.	V. B.	Tinte subictérico conjuntival 3° día		0.2				1.2						
R. G.	V. B.						2.5			5.3			0.85	
S. V.	V. N.				4.9		14.5	†						
A. P.	V. N.		1.9							8.4				27†

OTROS SINTOMAS OBSERVADOS

Se registró:	melena en 35 casos	22,3%
	oliguria en 30 casos	19,1%
	anuria en 18 casos	11,4%
	insomnio en 30 casos	19,1%
	epistaxis en 7 casos	4,4%
	dolor faríngeo en 6 casos	8 %
	hematuria en 2 casos	1,3%
	herpes labial en 1 caso	0,6%
	urticaria en 1 caso	0,6%

La melena se acompañó, en la mayoría de los casos de diarrea y en muy pocos se presentó sin acompañarse de vómitos sanguíneos.

La oliguria se presentó en 30 casos pero sólo en 18 casos mortales evolucionó a la anuria completa en los últimos días de enfermedad.

La epistaxis se observó aisladamente en 7 casos que no fallecieron. No tomamos en cuenta aquellos en que por los vómitos sanguinolentos abundantes pudieran prestarse a confunsión.

El dolor faríngeo que consiste en una fuerte sensación de constricción dolorosa de la garganta que aflige al enfermo y que exige que se le alivie, sólo se observó en seis casos.

La hematuria se observó solamente en dos casos (uno que falleció), a pesar de que en las autopsias se encontraron dos casos con cistitis hemorrágica.

El herpes sólo se observó en un caso, a pesar de la fiebre alta que todos los enfermos presentaron.

La urticaria observada en un solo caso nos pareció de origen medicamentoso.

EVOLUCION

El enfermo siempre febril continúa con sus vómitos sin poder alimentarse, el estado general decae, su astenia se acentúa, el pulso se acelera, en algunos casos aparece la ictericia franca, la cantidad de orina disminuye y los signos de grave intoxicación aparecen.

Los vómitos que en un principio fueron náuseas que impedían retener los alimentos, que más tarde fueron vómitos biliosos, se presentaron después con sangre roja o negra y por último de color achocolatado. En este estado el enfermo está adinámico, su pulso acelerado y su presión arterial desciende progresivamente. De los 43 casos que fallecieron, 41 tuvieron vómitos de sangre.

La ictericia que en un principio, en la casi totalidad era subictericia, se acentúa progresivamente en los casos graves. En aquellos que fallecieron y no habían presentado ictericia clínica, súbitamente apareció en las últimas horas antes de morir, en forma de coloración amarillenta de todos los tegumentos.

La oliguria de un principio se acentúa hasta llegar a la anuria y a la vez aparecen *el hipo, la agitación motora, la confusión mental, el coma y la muerte.*

El hipo aparece después del cuarto día de enfermedad en forma dolorosa constante e irreductible. Se observó en 27 casos y sólo 6 sobrevivieron.

La agitación motora desordenada de brazos y piernas se observó en 26 casos y sólo un caso sobrevivió.

Convulsiones epileptiformes se presentaron en 4 casos y todos fallecieron.

La confusión mental se presentó como un delirio incoherente, con alucinaciones, con pérdida total de la noción del tiempo y del espacio. Estos enfermos después de un período de delirio entraban en coma. Se presentó en 24 casos y sólo 5 se salvaron.

El coma se presentó en 31 casos, es decir en el 19,7 por ciento. Sólo 2 casos se salvaron. La respiración de Cheyne Stock se observó sólo en tres casos. Los enfermos que fallecieron sin entrar en coma guardaron lucidez mental hasta pocas horas antes de morir.

La rigidez de la nuca, la disartria (tipo esclerosis en placas) y la incontinencia de orina sólo se observaron en un caso.

En un caso se presentó en su fase terminal un hematoma de la vaginal. Las hemorragias subcutáneas espontáneas sólo se observaron en 1 caso, al nivel de los hombros y de la cara anterior del tórax.

En otros enfermos se observaron equimosis en los brazos pero se debían a la presión del torniquete, o de las gasas con que sujetaban a los enfermos que presentaban agitación motora.

La muerte sobrevino:

Nº casos	Nº días	Nº casos	Nº días
3	4º	1	10º
2	5º	3	12º
11	6º	2	13º
7	7	1	20º
8	8º	1	27º
3	9º	1	X

La muerte sobrevino con mayor frecuencia entre el 6º y 8º día de enfermedad. En esos días fallecieron 26 enfermos, es decir, el 60 por ciento del total de defunciones registradas (pág. 120).

EXAMENES DE LABORATORIO

A todos los enfermos que observamos por fiebre amarilla se procuró practicarles como rutina, desde su ingreso, los siguientes exámenes de laboratorio:

1) Búsqueda de hematozoarios
2) V. D. R. L. y Kahn
3) Examen de Heces
4) Examen de Orina
5) Hemograma
6) Dosificación de Urea Total

Los tres primeros exámenes se practicaron una sola vez y a pesar de ello, no pudieron realizarse en la totalidad de los casos observados, como puede verse en el cuadro XII en el que se exponen los resultados.

CUADRO XII

Exámenes de Laboratorio

	Sobrevivientes: 114 casos		Fallecidos: 43 casos	
	Nº exámenes practicados	Positivos	Nº exámenes practicados	Positivos
HECES	109		27	
Ankilostomas		52		8
Ascárides		17		2
Tricocéfalos		41		9
Amebas		1		—
SANGRE	98		22	
V. D. R. L. Kahn		7		2
HEMATOZOARIOS	80	0	20	2* (1 *P. Vivax* y 1 *P. Falciparum*)

* Un caso con *plasmodium falciparum* fue el primer caso de fiebre amarilla que se registró y falleció al 8º día de enfermedad. El otro fue el 4º caso registrado y falleció el 4º día de enfermedad.

Estos resultados demuestran que ni el parasitismo intestinal, ni la posible sífilis, influenciaron la evolución de la enfermedad.

Si bien es cierto que uno de los casos que presentaba paludismo falleció el 4º día de enfermedad (duración más corta de la enfermedad observada en fallecidos), no podemos afirmar que influyera en la gravedad de la fiebre amarilla porque en los otros dos casos que tuvieron también una duración de 4 días, no se investigó el hematozoario.

El examen de orina, el hemograma y la dosificación de urea se repitió varias veces en algunos casos, observándose en ellos variaciones no sólamente en relación a la gravedad del caso, sino también al día de enfermedad en que dicho examen se practicara.

Presentamos los resultados en cuadros globales no atendiendo al número de enfermos examinados sino al número de exámenes practicados.

Los exámenes de orina y los hemogramas los clasificamos solamente por el número de exámenes practicados en los diferentes días de evolución de la enfermedad en que fueron hechos.

Para el estudio de las determinaciones de urea colocamos en columnas horizontales los exámenes practicados a distintos enfermos agrupados por el día de enfermedad al ingreso y en columnas verticales los exámenes practicados según el día de evolución de la enfermedad a los distintos grupos.

En la primera línea horizontal figuran los enfermos ingresados en el 2º día de enfermedad y uno que ingresó desde el primer día.

En la 2ª, 3ª y 4ª líneas horizontales figuran los grupos de enfermos que ingresaron al 3º, 4º y 5º días respectivamente.

En la 5ª línea, los enfermos ingresados el 6º y 7º día de enfermedad y en la 6ª línea los que ingresaron con 8 días o más de enfermedad.

HEMOGRAMAS

Los cambios importantes en el hemograma se observan en la fórmula blanca, tanto en el número de leucocitos como en el de cada una de sus formas: eosinófilos, células en banda, neutrófilos, y linfocitos.

El número de enfermos a quienes se les practicó conteo de glóbulos rojos no coincide con el número a quienes se les dosificó la hemoglobina por que esta última determinación no se practicó en algunos casos. Asimismo estos números no coincidirán con los que figuran en el estudio de la fórmula blanca, porque en muchos casos sólo se practicó ésta última.

A pesar de que estos resultados parecen indicar que el estado general era más o menos el mismo para enfermos que sobrevivieron, que para los que fallecieron, no creemos que nos permitan desechar la influencia del estado general en el pronóstico de la enfermedad porque los exámenes fueron practicados en enfermos con gran desigualdad de deshidratación, ya que en algunos se practicó después de varios días de vómitos continuos y no se practicó la volemia sanguínea para eliminar esa posible causa de error de interpretación de tales resultados.

En los casos en que se practicó el recuento de glóbulos rojos y se dosificó la hemoglobina observamos los siguientes resultados:

	SOBREVIVIENTES	FALLECIDOS
	Nº de Enfermos	Nº de Enfermos
GLOBULOS ROJOS		
Menos 2 millones	1	0
2 a 3 millones	14	3
2 a 4 millones	30	12
4 a 5 millones o más	47	14
HEMOGLOBINA		
Menos de 6 gramos	1	1
6 a 9 gramos	6	2
9 a 12 gramos	25	3
12 a 15 gramos	54	19

Los cuadros siguientes nos hacen ver las modificaciones que sufre la fórmula blanca:

El estudio de la fórmula blanca en la fiebre amarilla nos hizo ver que los mayores cambios cuantitativos se observaron en los polinucleares.

Consideramos como normales los siguientes guarismos:

Leucocitos:	5000 a 8000
Polinucleares neutrófilos:	3000 a 6000
Polinucleares eosinófilos:	50 a 300
Células en banda:	150 a 400

Se practicaron 178 recuentos de glóbulos blancos, en sobrevivientes pero sólo en 171 se hizo la fórmula. Se practicaron 55 recuentos con fórmula en fallecidos.

CUADRO XIII

Datos globales de la fórmula Leucocitaria

	SOBREVIVIENTES		FALLECIDOS	
	Nº exámenes	%	Nº exámenes	%
Leucocitos por mm³				
Menos de 5000	119	66.8%	36	65.4%
De 5000 a 8000	43	24.1%	10	18.1%
Más de 8000	16	9 %	9	16.4%
Neutrófilos por mm³				
Disminuidos	99	57.8%	29	52.7%
Normales	56	32.7%	18	32.7%
Aumentados	16	9.4%	8	14.6%
Eosinófilos por mm³				
Disminuidos	87	50%	47	86%
Normales	62	36%	7	12%
Aumentados	22	14%	1	2%
Células en banda por mm³				
Disminuidos	73	42%	15	27%
Normales	76	44%	21	38%
Aumentados	22	14%	19	35%

CUADRO XIV

Leucocitos por mm³ en los exámenes practicados según el día de evolución de la enfermedad en sobrevivientes y fallecidos

Leucocitos	FALLECIDOS										SOBREVIVIENTES										
	Día de enfermedad										Día de enfermedad										
	Totales	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Totales Parciales	Totales	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Totales Parciales
Nº Exámenes practicados	178	3	12	27	19	24	22	29	20	22		55	1	2	12	10	12	8	6	—	4	
1000 a 1500	5	—	1	1	—	—	—	3	—	—		5	—	—	3	2	—	—	—	—	—	
1500 a 2000	11	—	—	1	4	2	2	1	—	1		3	—	—	2	—	—	1	—	—	—	
2000 a 2500	14	2	2	2	2	1	2	1	1	1		6	—	—	—	1	4	1	—	—	—	
2500 a 3000	19	—	1	4	2	2	4	3	2	1		6	1	—	1	1	1	—	2	—	—	
3000 a 3500	21	—	2	5	1	2	3	5	—	3		2	—	—	—	—	—	1	—	—	1	
3500 a 4000	20	1	2	5	1	3	3	2	2	1		5	—	—	2	1	1	—	1	—	—	
4000 a 4500	15	—	2	2	—	2	—	3	3	3		7	—	2	3	1	—	—	1	—	—	
4500 a 5000	14	—	—	1	4	4	—	—	2	1	119	2	—	—	—	—	—	2	—	—	—	**36**
5000 a 6000	17	—	1	1	—	5	3	3	5	1		5	—	—	—	—	2	1	—	—	2	
6000 a 7000	12	—	1	2	3	—	1	1	2	2		3	—	—	—	1	—	2	—	—	—	
7000 a 8000	14	—	—	3	—	1	2	2	3	3	43	2	—	—	—	1	1	—	—	—	—	**10**
8000 a 9000	5	—	—	—	1	—	1	1	—	2		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
9000 a 10000	5	—	—	—	—	—	—	4	—	1		6	—	—	1	—	2	—	2	—	1	
10000 a más	6	—	—	—	1	2	1	—	—	2	16	3	—	—	—	2	1	—	—	—	—	**9**

CUADRO XV

Leucopenia y Leucocitosis encontradas

	SOBREVIVIENTES			FALLECIDOS		
Día de enfermedad	Exámenes practicados	Casos		Exámenes practicados	Casos	
		Nº absoluto	%		Nº absoluto	%
CASOS CON MENOS DE 5000 LEUCOCITOS POR mm³						
2º	3	3	100	1	1	100
3º	12	10	83	2	2	100
4º	27	21	77	12	11	91
5º	19	14	73	10	6	60
6º	24	16	66	12	6	50
7º	22	14	63	8	5	62
8º	29	18	62	6	4	66
9º	20	10	50	—	—	—
10º	22	11	50	4	1	25
CASOS CON MAS DE 8000 LEUCOCITOS POR mm³						
2º	3	—	—	1	—	—
3º	12	—	—	2	—	—
4º	27	—	—	12	1	8
5º	19	2	10	10	2	20
6º	24	2	8	12	3	25
7º	22	2	9	8	—	—
8º	29	5	17	6	2	33
9º	20	—	—	—	—	—
10º	22	5	22	4	1	25

CUADRO XVI

Leucocitos por mm³ en los exámenes practicados a los enfermos que fallecieron en los últimos días de enfermedad

Nº de Leucocitos por mm³	Número de exámenes practicados en el día de la muerte y en los cinco días anteriores					
	Ultimo día	1 día antes	2 días antes	3 días antes	4 días antes	5 días antes
	11	16	10	7	6	5
1000 a 1500	—	—	—	1	1	—
1500 a 2000	1	—	1	—	—	1
2000 a 2500	—	2	1	—	2	—
2500 a 3000	1	1	1	1	—	—
3000 a 3500	1	—	1	—	—	1
3500 a 4000	1	—	1	2	1	—
4500 a 5000	—	2	3	2	2	1
5000 a 6000	2	1	—	1	—	—
6000 a 7000	1	2	—	—	—	1
7000 a 8000	—	1	—	—	—	—
8000 a 9000	—	—	—	—	—	—
9000 a 1000	—	3	1	—	—	—
10000 a 11000	1	1	1	—	—	—
11000 a 12000	2	—	—	—	—	—
12000 a 13000	—	2	—	—	—	1
20000	1	—	—	—	—	—
38000	—	1	—	—	—	—

CUADRO XVIII

Neutropenia y Neutrofilia encontradas

Día de enfermedad	SOBREVIVIENTES			FALLECIDOS		
	Exámenes practicados	Casos		Exámenes practicados	Casos	
		Nº absoluto	%		Nº absoluto	%

NEUTROPENIA (menos de 3000)

2º	3	3	100	1	1	100
3º	12	11	91	—	—	—
4º	23	17	75	12	10	83
5º	18	11	61	10	5	50
6º	23	12	52	12	6	50
7º	21	13	62	8	3	37
8º	29	17	58	6	3	50
9º	20	6	30	—	—	—
10º	22	9	40	4	1	25

NEUTROFILIA (más de 6000)

2º	3	—	—	1	—	—
3º	12	—	—	—	—	—
4º	23	—	—	12	—	—
5º	18	2	11	10	2	50
6º	23	2	8	12	3	25
7º	21	2	9	8	—	—
8º	29	3	10	6	2	33
9º	20	—	—	—	—	—
10º	22	7	32	4	1	25

CUADRO XIX

Número absoluto de neutrófilos encontrados en exámenes practicados a enfermos que fallecieron en los últimos días de enfermedad

Nº de Neutrófilos	Número de exámenes practicados en el día de la muerte y los 5 días anteriores					
	Ultimo día	1 día antes	2 días antes	3 días antes	4 días antes	5 días antes
TOTALES	11	16	10	7	6	5
500 a 1000	—	—	—	—	1	—
1000 a 1500	1	—	—	1	—	1
1500 a 2000	—	2	2	1	2	—
2000 a 2500	2	—	2	2	—	1
2500 a 3000	1	1	1	1	2	1
3000 a 3500	—	1	1	—	1	—
3500 a 4000	—	2	2	1	—	—
4000 a 4500	—	—	—	1	—	1
4500 a 5000	1	1	—	—	—	—
5000 a 5500	1	1	—	—	—	—
5500 a 6000	2	—	—	—	—	—
6000 a 6500	—	1	—	—	—	—
6500 a 7000	—	2	—	—	—	—
7000 a 7500	—	—	—	—	—	—
7500 a 8000	1	2	—	—	—	—
8000 a 8500	—	1	2	—	—	1
10040	1	—	—	—	—	—
11000	—	1	—	—	—	—
13000	1	—	—	—	—	—
22000	—	1	—	—	—	—

CUADRO XXI

Neutrófilos en banda

Día de enfermedad	SOBREVIENTES			FALLECIDOS		
	Exámenes practicados	Nº absoluto	%	Exámenes practicados	Nº absoluto	%
CASOS CON 0 A 150 POR mm³						
2º	3	1	33	1	—	—
3º	12	4	25	2	—	—
4º	23	5	21	12	7	58
5º	18	10	55	10	2	20
6º	23	7	30	12	4	33
7º	21	10	48	8	1	12
8º	29	17	58	6	1	16
9º	20	9	45	—	—	—
10º	22	10	45	4	—	—
CASOS CON 400 POR mm³						
2º	3	—	—	—	—	—
3º	12	—	—	2	1	50
4º	23	4	17	12	1	8
5º	18	2	11	10	5	50
6º	23	2	8	12	5	41
7º	21	2	9	8	2	25
8º	29	5	17	6	2	33
9º	20	2	10	—	—	—
10º	22	5	23	4	3	75

CUADRO XXII

Eosinófilos por mm³ encontrados en exámenes practicados en los distintos días de evolución de la enfermedad en sobrevivientes y fallecidos

Eosinófilos	Total exámenes	Día de enfermedad								
		2	3	4	5	6	7	8	9	10
SOBREVIVIENTES										
TOTALES	171	3	12	23	18	23	21	29	20	22
0	53	3	6	11	9	8	4	6	3	3
0 a 50	34	—	3	5	4	3	6	4	4	5
50 a 100	34	—	1	4	4	5	4	6	6	4
100 a 200	20	—	2	1	0	3	4	5	2	3
200 a 300	8	—	—	—	—	2	1	2	1	2
300 a más	22	—	—	2	1	2	2	6	4	5
FALLECIDOS										
TOTALES	55	1	2	12	10	12	8	6	—	4
0	34	1	1	8	6	6	8	3	—	1
0 a 50	13	—	1	2	3	4	—	2	—	1
50 a 100	5	—	—	1	—	1	—	1	—	2
100 a 200	2	—	—	1	—	1	—	—	—	—
200 a 300	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
300 a más	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—

NOTA: En la primera columna figuran 0 eosinófilos porque los hemogramas fueron reportados en porcentajes 0% y se supone que había menos de 1%, indicando la extrema rareza de esas células.

El cuadro de los eosinófilos nos hace ver:

1) Que la escasez de eosinófilos (menos de 50 por mm^3) en los que sobrevivieron se encontró en el 50% de exámenes practicados y que en los que fallecieron se encontró en el 86%.

2) Que esta eosinopenia (menos de 50 por mm^3) se mostró así como se ve en el cuadro XXII A.

CUADRO XXII A

Eosinopenia observada en sobrevivientes y fallecidos

	SOBREVIVIENTES			FALLECIDOS		
Día de enfermedad	Exámenes practicados	Casos con Eosinopenia		Exámenes practicados	Casos con Eosinopenia	
		Nº absoluto	%		Nº absoluto	%
2º	3	3	100	1	1	100
3º	12	9	75	2	2	100
4º	23	16	69	12	10	83
5º	18	13	72	10	9	90
6º	23	11	46	12	10	83
7º	21	10	47	8	8	100
8º	29	10	34	6	5	83
9º	20	7	35	—	—	—
10º	22	8	36	4	2	50

3) Que en los fallecidos sólo un caso presentó 380 eosinófilos, pero con un total de 38.000 glóbulos blancos.

4) Que en los sobrevivientes se observó eosinofilia en 22 casos sobre 171, en casos muy favorables.

El conjunto de estas observaciones demuestra que la eosinopenia es constante en la fiebre amarilla y que se mantiene en todos los casos graves. El aumento de eosinófilos es signo de buen pronóstico.

Al igual que los polinucleares, los linfocitos están disminuidos. El número absoluto de linfocitos, que normalmente oscila entre 1500 y 3000 por mmc. (Wintrobe), se encuentra por debajo de lo normal en los primeros cuatro días de enfermedad como se puede ver en el cuadro XXV.

CUADRO XXIII

Eosinófilos encontrados en los exámenes practicados a los enfermos que fallecieron en los últimos días de enfermedad

Nº de eosinófilos	Número de exámenes practicados en el día de la muerte y en los 5 días anteriores					
	Ultimo día	1 día antes	2 días antes	3 días antes	4 días antes	5 días antes
TOTALES	11	16	10	7	6	5
0	9	9	6	6	4	2
0 a 50	1	1	4	1	1	1
50 a 100	—	3	—	—	—	—
100 a 200	1	2	—	—	1	1
200 a más	—	1	—	—	—	1

CUADRO XXIV

Células en Banda encontradas en los exámenes practicados a los enfermos fallecidos en los últimos días de enfermedad

Nº de células en Banda	Número de exámenes practicados en el día de la muerte y en los 5 días anteriores					
	Ultimo día	1 día antes	2 días antes	3 días antes	4 días antes	5 días antes
TOTALES	11	16	10	7	6	5
0	—	—	—	—	1	1
50 a 100	—	2	3	1	1	1
100 a 150	1	—	1	—	—	—
150 a 200	—	—	—	1	1	1
200 a 250	—	1	2	2	—	1
250 a 300	1	2	1	1	1	—
300 a 350	4	—	—	—	—	—
350 a 400	1	1	—	—	1	—
400 a 450	—	—	2	1	—	—
450 a 500	1	3	1	1	1	—
500 a 550	—	2	—	—	—	—
550 a 600	1	1	—	—	—	—
750 a 800	—	1	—	—	—	—
900 a 950	—	1	—	—	—	—
950 a más	2	2	—	—	—	1

CUADRO XXV

Linfocitos por mmc, en los primeros cuatro días de la fiebre amarilla

Nº absoluto de linfocitos	Total de casos	Días de enfermedad y número de casos en cada día		
		2º	3º	4º
TOTALES	42	3	12	27
100 a 500		2	4	14
500 a 1000	40	1	4	10
1000 a 1500		—	3	2
1500 a 2000		—	—	—
2000 a 2500	2	—	—	1
2500 a 3000		—	1	—

Los cuadros anteriores nos hacen ver detalladamente en números absolutos los cambios que experimentan los elementos de la serie blanca.

Leucocitos: Se observa leucopenia más acentuada en los casos graves que en los benignos. En los primeros que se observan un 9.3% con leucopenia menor de 1.500 leucocitos mientras que en los casos que sobrevivieron o benignos sólo se presentó igualmente acentuada en el 2.8% (cuadro XIV).

En los casos benignos la leucopenia va desapareciendo rápidamente en los primeros cuatro días, sin pasar a la leucocitosis que se ve en los casos graves en los cuales la leucopenia se sostiene acentuada en los tres primeros días, para luego reaccionar en algunos casos con leucocitosis. (Cuadro XV y XVI).

Neutrófilos: Estos elementos están más disminuidos en los sobrevivientes que en los casos graves y su proporcional aumento por encima de lo normal, se nota más precoz y más acentuado en estos últimos. (Cuadros XVII, XVIII y XIX).

Eosinófilos: Se observó una marcada eosinopenia en los primeros días, especialmente en los casos graves. En estos últimos se mantiene hasta la muerte; en los sobrevivientes se nota un aumento progresivo de eosinófilos, revistiendo un gran valor pronóstico. (Cuadro XXII, XXII A y XXIII).

Como neutrófilos, células en banda y eosinófilos están disminuídos, el porcenatje de linfocitos siempre está aumentando en los primeros días de la enfermedad, pero ésta es una linfocitosis relativa, ya que nosotros encontramos siempre una linfopenia absoluta en los primeros cuatro días de la enfermedad. En resumen, la fórmula blanca, en los primeros días de la fiebre amarilla se traduce por leucopenia, con eosinopenia y linfocitopenia absolutas. (Cuadro XX, XXI, XXIV y XXV).

CUADRO XXVII

Máximo de Urea Sanguínea en enfermos vacunados que sobrevivieron, en relación al día de ingreso

Día de ingreso al Hospital	Nº de casos	Urea en miligramos por cien cc. de sangre										
		—30	—40	—50	—60	—70	—80	—90	-100	-120	-150	+150
TOTALES	72	1	15	21	16	11	3	—	2	2	—	1
Porcentajes		1.38	20.8	29.1	22.2	15.2	4.17	—	2.79	2.79	—	1.38
1 y 2	16	—	2	5	5	4	—	—	—	—	—	—
3	14	—	2	5	2	3	1	—	1	—	—	—
4	11	—	2	3	3	2	—	—	—	1	—	—
5	10	—	3	5	1	—	—	—	—	1	—	—
6	6	—	2	1	2	1	—	—	—	—	—	—
7	5	—	3	1	1	—	—	—	—	—	—	—
8	4	—	—	—	2	—	—	—	1	—	—	245
9	4	1	—	—	—	1	2	—	—	—	—	—
12	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
21	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—

En el 51.4% se registró un aumento de urea sanguínea que no sobrepasó de 50 miligramos por cien cc. de sangre.

CUADRO XXVIII

Máximo de Urea Sanguínea en enfermos no vacunados que sobrevivieron en relación al día de ingreso

Día de ingreso al Hospital	Nº de casos	Urea en miligramos por cien cc. de sangre									
		—30	—40	—50	—60	—70	—80	—90	—100	—110	—150
TOTALES	42	—	12	15	6	4	3	1	—	—	1
Porcentajes		—	28.5	35.7	14	9.5	7	2.4	—	—	2.4
1º y 2º	4	—	1	3	—	—	—	—	—	—	—
3º	10	—	1	4	2	1	2	—	—	—	—
4º	10	—	2	3	1	2	1	1	—	—	—
5º	7	—	2	4	1	—	—	—	—	—	—
6º	4	—	2	1	—	1	—	—	—	—	—
7º	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
8º	2	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—
9º	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
10º	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
11º	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
14º	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—

En el 64.3% se registró un aumento de Urea sanguínea que no sobrepasó de 50 miligramos por cien cc. de sangre.

CUADRO XXIX

Determinaciones de urea en mg% con relación al día de ingreso y al día de evolución de la enfermedad, en enfermos que fallecieron

Día de ingreso	DIA DE ENFERMEDAD																			
	3º		4º		5º		6º		7º		8º		9º		11º		12º		13º	
	Nº de pruebas	Resultados	Nº de pruebas	Resultados	Nº de pruebas	Resultados	Nº de pruebas	Resultados	Nº de pruebas	Resultados	Nº de pruebas	Resultados	Nº de pruebas	Resultados	Nº de pruebas	Resultados	Nº de pruebas	Resultados	Nº de pruebas	Resultados
1º día			1	68			1	176												
2º día	2	40 77 115	1	44			1	140	1	136										
3º día	1	80	3	30 47 65	4	48 114 230	2	90 92 94	1	60					1	124	1	115		
4º día			1	10	5	38 133 196	1	132	2	246 278 310	1	252	1	276	1	296				
5º día					1	175	7	36 137 230	2	250 310 370	3	54 138 276								
6º día									1	235										
7º día									1	295										
10º día														295	1	155	1	215		
12º día																			1	332
Determinación media de Urea		78		44		129		132		250		187		285		191		165		332

NOTA: Cuando se practicaron 2 o más pruebas se anotó en la columna de resultados el valor mínimo, el valor promedio y el valor máximo encontrados.

CUADRO XXX

Determinaciones de urea sanguínea practicadas a los enfermos fallecidos en diferentes días de evolución de la enfermedad

Ingresaron el	3º día	4º día	5º día	6º día	7º día	8º día	9º día	11º día	12º día	13º día
1º día		68		176						
2º día	40,115	44		140	136					
3º día	80	30,46 65	48,60 116,230	90,94	69			124	115	138 al 15º día caso sub-agudo
4º día		10	38,120 150,160 196	132	146,310		276	296		
5º día			175	36,45 78,148 210,210 230	250 370	276 54,85				
6º día					235					
7º día					295					
9º día							295			
10º día								155	215	
12º día										332

NOTA: Cada número en las casillas representa el resultado de un examen de Urea Total practicado.

CUADRO XXXI

Determinación de urea al mismo enfermo en diferentes días de enfermedad

Fallecidos	DIA DE ENFERMEDAD																	
	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	11°	12°	14°	15°	17°	18°	20°	21°	22°	23°	27°
P. A.	40			140 †															
M. C. R.		44			136 †														
C. A. J.	80		230	†															
A. N. L.		65	116 †																
A. P.			48	94	68				124	115		138	108	124	92		80	80	108 †
D. M.		30		90 †															
J. A.			38						40		40			40		†			
A A. P.			120			252 †													
H. C.				230	250	†													
I. U.				148		276 †													
L. D.				36		54		†											
R. V.				78		85 †													
E. P.				30		35			35	†									
V. A.						155	215	†											

NOTA: † Indica el día en que murió el enfermo.

CUADRO XXXII

Exámenes de orina practicados a sobrevivientes y a fallecidos según el día de evolución de la enfermedad

		SOBREVIVIENTES						FALLECIDOS							
Nº Exámenes practicados		3	21	35	42	42	40	2	7	9	7	13	7	5	3
Día de Enfermedad		2º	3º	4º	5º	6º	7º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º
Albúmina	M	—	1	3	1	5	8	—	2	3	3	11	6	4	2
	P	—	1	8	5	9	10	—	2	6	3	2	1	—	1
	T	—	5	10	9	7	8	1	3	—	1	—	—	1	—
	O	3	14	14	27	21	14	1	—	—	—	—	—	—	—
Cilindros	M	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1
	P	—	2	3	2	5	2	—	3	2	2	2	1	—	—
	O	3	19	32	38	37	38	2	4	7	5	11	5	5	2
Leucocitos	M	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—	1	—	1
	P	1	4	7	12	16	25	2	4	6	5	9	5	5	1
	O	2	17	27	29	25	15	—	3	3	2	4	1	—	1
Eritrocitos	M	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—
	P	—	—	3	—	—	—	—	1	1	2	6	3	3	2
	O	3	21	31	42	42	33	2	6	7	5	7	3	2	1

NOTA: M=mucha; P=poca; T=trazas; O=no hay.

CUADRO XXXIII

Exámenes de orina practicados a enfermos que fallecieron en los últimos días de enfermedad

Exámenes practicados		8	16	7	7	4
		último día	1 día antes de la muerte	2 días antes de la muerte	3 días antes de la muerte	4 días antes de la muerte
Albúmina	M	8	9	3	3	1
	P	—	5	4	3	2
	T	—	2	—	1	1
	O	—	—	—	—	—
Cilindros	M	2	—	—	—	—
	P	—	3	1	2	1
	O	6	13	6	5	3
Leucocitos	M	2	—	—	—	—
	P	4	10	4	3	4
	O	2	6	3	4	—
Eritrocitos	M	2	1	—	—	—
	P	6	6	2	1	—
	O	—	9	5	6	4

NOTA: M= Mucha; P= Poca; T= Trazas; O=No hay.

Urea sanguínea

Se determinó la urea total en la sangre por el método del hipobromito en miligramos por 100 cc. de sangre.

En el cuadro global de determinaciones ureicas practicadas a sobrevivientes (cuadro XXVI) se puede notar claramente en los dos primeros grupos de enfermos que el promedio de la tasa ureica total encontrada aumenta progresivamente hasta el quinto día de enfermedad, para comenzar un descenso progresivo del 6º día en adelante especialmente en el primer grupo.

El mismo fenómeno puede observarse en la determinación ureica promedio de todos los enfermos ingresados antes del sétimo día de enfermedad (cuadro XXVI).

En el cuadro global de las determinaciones ureicas practicadas a los fallecidos, salvo para los exámenes practicados en el tercer día de enfermedad, se observa un aumento progresivo de la urea total promedio hasta el sétimo día, manteniéndose los valores muy altos hasta la muerte (cuadro XXIX).

Entre los fallecidos debe hacerse notar tres casos que revisten interés por apartarse de esta regla:

1. Un caso que al cuarto día presentaba 30 miligramos de urea por 100 cc. de sangre, pero que dos días después ya presentaba 90 miligramos y falleció.
2. Un caso que falleció al 21 día de enfermedad sin haber presentado en ningún momento más de 40 miligramos de urea por cien, y
3. Un caso que al cuarto día de enfermedad presentó 10 miligramos de urea por cc. de sangre. En este último caso el patólogo, doctor Rodolfo Céspedes encontró lesiones de fiebre amarilla en un hígado atrofiado, reducido a la mitad del peso normal por un proceso antiguo de hepatitis a virus. A pesar de la existencia de casos como éstos, debe considerarse la determinación ureica en la fiebre amarilla como un elemento de gran valor diagnóstico y pronóstico (cuadro XXX y XXXI).

Basamos esta aseveración 1º) En el estudio de la curva que sigue la urea sanguínea en sobrevivientes y fallecidos, considerados globalmente y más claramente en el estudio de la curva observada en enfermos en que pudo practicarse varias determinaciones en distintos días de evolución de la enfermedad. 2º) En la alta tasa de urea encontrada en los dos casos que ingresaron desde el primer día de enfermedad y que fallecieron. En estos dos casos se puede notar que la tasa de urea superó a la encontrada en otros enfermos practicada en el mismo día de evolución de la enfermedad a pesar de que habían sido sometidos a un tratamiento protector del hígado desde el día de su ingreso.

La tasa de urea sanguínea de los primeros días no está en relación con la lesión renal, pues en algunos casos de sobrevivientes se pudo observar por exámenes practicados simultáneamente que no había paralelismo entre valor ureico y la albuminuria (cuadro XXXIV).

EXAMENES DE ORINA

Analizando el cuadro XXXII de 183 exámenes de orina practicados a sobrevivientes y 53 practicados a fallecidos se nota:

1. Que la albuminuria aparece en los fallecidos desde el segundo día de enfermedad y únicamente después del tercer día en los sobrevivientes.

2. Que desde el tercer día de enfermedad ya hay albuminuria ligera o acentuada *en todos los casos que fallecieron,* mientras que entre los sobrevivientes hubo un 35% que nunca presentó albúmina.

3. Que los cilindros granulosos, leucocitos y especialmente los eritrocitos se presentaron con mayor frecuencia entre los casos graves que fallecieron que entre los que sobrevivieron.

4. Que en los últimos días de la enfermedad en los enfermos fallecidos, se notó un aumento progresivo del número de casos con mucha albúmina y con eritrocitos, al grado que en los exámenes practicados el día de la muerte todos los casos presentaron albuminuria acentuada y eritrocitos (cuadro XXXIII).

La albuminuria tiene un gran valor pronóstico porque es constante desde el tercer día de enfermedad en los casos graves; pero posee un escaso valor diagnóstico ya que está ausente en gran porcentaje de casos benignos.

Los otros elementos urinarios son de escaso valor pronóstico o diagnóstico, salvo la presencia de eritrocitos, que es signo de mal pronóstico.

PRONOSTICO

En los cuatro primeros días de fiebre encontramos signos o síntomas que nos permiten prejuzgar de la gravedad de la enfermedad.

La fiebre: Cuando se manifiesta por temperatura alta (más de 39 grados) desde el segundo día de la enfermedad y se mantiene alta en esos cuatro primeros días , es signo de mal pronóstico.

Los vómitos: Cuando son constantes, frecuentes y se muestran sanguinolentos precozmente, son signos del mal pronóstico.

La astenia: Que se presenta desde el primero o segundo día, indica suma gravedad.

La congestión conjuntival intensa y tinte subictérico conjuntival precoz, es signo de mal pronóstico.

La leucopenia acentuada y mantenida, *la uremia* acentuada y precoz; y la *albuminuria* precoz aunque sea leve, indican muy mal pronóstico.

El porcentaje de *protrombina* que disminuye precozmente también es signo de mal pronóstico. (10).

Después del cuarto día: la caída de la temperatura a la hipotermia, la caída de la temperatura seguida inmediatamente de hipertermia, la taquicardia vómitos incoercibles y sanguinolentos, astenia acentuada y el aparecimiento de una ictericia franca, anuncian la extrema gravedad del caso.

El paso de la leucopenia a una leucocitosis franca, el aumento pro-

gresivo de la urea sanguínea después del quinto día de enfermedad, la acentuación de la albuminuria y sobre todo el porcentaje de protrombina que se mantiene por debajo del 25 por ciento y disminuye aún más en días sucesivos, son todos signos que indican un desenlace fatal.

Y por último, el aparecimiento de signos encefálicos como delirio, convulsiones, agitación motora o coma y la evolución de la oliguria a la anuria son signos seguros que la muerte sobrevendrá pocos días o pocas horas después.

DIAGNOSTICO

El cuadro febril de principio brusco, con escalofríos y quebrantamiento general, acompañado de raquialgia, de cefalea intensa a predominio supraciliar, ocular o retrocular, de vómitos continuos y astenia, debe hacer pensar en fiebre amarilla.

Si los exámenes de laboratorio no revelan hematozoarios y la fórmula sanguínea muestra una leucopenia con linfocitosis relativa, con eosinopenia y células en banda por encima de lo normal, se plantea la sospecha de fiebre amarilla.

Si el examen de orina muestra albúmina y la dosificación de urea sanguínea está por encima de lo normal, la sospecha de fiebre amarilla aumenta.

Si el enfermo viene de una zona montañosa y reside o trabaja a una altura no mayor de 500 metros sobre el nivel del mar y existe la noción de una epidemia de casos parecidos o de una epizootia que diezma la población de primates de la región, se puede afirmar que se trata de una fiebre amarilla, afirmación que puede corroborarse mediante la biopsia hepática que, al descubrir las lesiones típicas que la fiebre amarilla produce en el tejido hepático, ya no deja lugar a dudas en el diagnóstico.

Hasta la fecha, sólo el aislamiento del virus en la sangre del enfermo en los tres o cuatro primeros días puede darnos la comprobación diagnóstica científica de la fiebre amarilla en ese período de principio.

El diagnóstico retrospectivo de la fiebre amarilla puede confirmarse por la prueba de protección al ratón realizada durante la convalescencia y hasta muchos años después.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Durante una epidemia es fácil distinguir la fiebre amarilla del paludismo, del dengue, del tifus exantemático, de la gripe e incluso de la fiebre icterohemorrágica o enfermedad de Weil; pero en los primeros casos de una epidemia o cuando se presenta esporádicamente es muy difícil diferenciar, en un principio, la fiebre amarilla de las enfermedades citadas.

Principio brusco, escalofrío, fiebre, cefalea, raquialgia y vómitos pueden verse en el *paludismo,* pero la evolución del brote palúdico y el hallazgo del hematozoario ayudan al diagnóstico.

Principio brusco, escalofrío, fiebre, cefalea, angustia, vómitos, congestión conjuntival se ve en el *tifus exantemático*, pero los vómitos se controlan fácilmente, la leucocitosis inicial y las reacciones de aglutinación orientan el diagnóstico a esta enfermedad.

Los mismos síntomas de principio de fiebre amarilla incluso la leucopenia se observan en el *dengue*, y muchas veces sólo el conocimiento de una epidemia o la erupción cutánea del dengue que aparece al cuarto día, pueden hacer el diagnóstico.

La *gripe* con su cortejo de síntomas pulmonares puede diferenciarse de la fiebre amarilla pero en su forma gastro-intestinal puede prestarse a confusión.

La fiebre *ictero-hemorrágica* es muy difícil distinguirla de la fiebre amarilla, sin embargo la leucocitosis y el hallazgo de la espiroqueta y su cultivo en la sangre hacen el diagnóstico.

Se debe pensar también que en todo país en donde se ha logrado exterminar el *Aedes ægypti* de las ciudades, sólo se puede pensar en la fiebre amarilla selvátiva y por lo tanto entre nosotros debe hacerse hincapié en el diagnóstico con el paludismo ya que las regiones azotadas por la fiebre amarilla también son zonas palúdicas y hay casos en que las dos enfermedades pueden coexistir.

FORMAS CLINICAS

Entre los enfermos ingresados al Hospital observamos casos benignos y casos grave

La forma benigna se caracterizó:

1º) Por fiebre poco elevada (menos de 39 grados), o elevada pero pasajera.

2º) Vómitos biliosos o sanguinolentos, pero que no duraron muchos días.

3º) Astenia poco acentuada.

4º) Ictericia subclínica o ligera subictericia .

5º) Urea sanguínea poco elevada, o alta y pasajera.

Los enfermos presentaron en el período inicial síntomas de reacción a la infección leves o intensos, pero no mostraron signos de intoxicación acentuados.

La forma grave se caracterizó por signos intensos de reacción a la infección en los primeros días y por signos de intoxicación muy acentuados en los subsiguientes.

La precocidad del aparecimiento de signos de intoxicación indica el grado de gravedad del caso.

Además de estos casos observados, hubo muchas personas que no ingresaron al Hospital, pero que presentaron ligeras febrículas, náuseas, quebrantamiento general y astenia que muy posiblemente fueron casos de *fiebre amarilla abortiva,* constituyendo una tercera forma clínica de la enfermedad y que resta valor a la estadística de morbilidad y mortalidad de la epidemia que nosotros registramos en el Hospital.

COMENTARIOS

Lo observado por nosotros en los casos de fiebre amarilla estudiados es similar, para casi todos los síntomas o signos, a lo ya aceptado como clásico; sin embargo encontramos algunas pequeñas diferencias en lo siguiente:

1º) El pulso lo encontramos disociado en relación a la temperatura desde el primer día de enfermedad (8) y (1), sin observar en ningún caso las bradicardias apuntadas por algunos autores hasta de 20 pulsaciones (6).

2º) La albuminuria la encontramos constante y desde los dos primeros días en los casos graves, pero en muchos casos benignos faltó (1) y (9).

3º) La leucopenia la encontramos constantemente y más acentuada desde los primeros días, antes del quinto o sexto día y no encontramos leucocitosis inicial (9) y (6).

4º) No encontramos petequias (1) (9) (6) ni lesiones papulosas, ni la congestión edematosa de la vulva y del escroto (6) y en cambio encontramos el signo del lazo (Rumpel-Leede test) negativo en 30 casos en que lo investigamos cuidadosamente.

5º) Encontramos un petequiado hemorrágico del velo del paladar en 108 casos sobre los 157 estudiados, signo de gran valor diagnóstico cuando no hay otras epidemias a virus.

TRATAMIENTO

No conociéndose ningún tratamiento específico para la fiebre amarilla y sabiéndose que es producida por un virus, los primeros tratamientos se orientaron a destruir el virus utilizando los nuevos antibióticos que ejercen una acción antiviral, y a la vez a tratar de reponer al organismo algunos de los elementos que pierde por efecto de la temperatura constante y de los vómitos.

En este sentido empleamos aureomicina y cloromicetina por vía oral en los primeros ocho enfermos y por supuesto inmediatamente hubimos de suspender el tratamiento oral porque los vómitos impedían la asimilación de la droga y en algunos casos los vómitos se exacerbaban por efectos de la misma droga.

Empleamos en tres enfermos la aureomicina por vía endovenosa (único de esos antibióticos de que se disponía en ese tiempo en forma inyectable) a razón de 500 miligramos cada seis horas en medio litro de suero glucosado y nos pareció que los enfermos continuaban empeorando.

CUADRO XXXV

Relación entre mortalidad y tratamiento

Fecha de ingreso	Ingresos		Fallecidos				% mortalid.	Tratamiento	
	Nº absoluto	% vacunados	Nº absoluto	% vacunados	Promedio de días de vacunados	Promedio de días de evol. al ingr.		Rutina	Otros medicamentos
20 Julio a 16 Agosto	15	33	8	25	8.5	4.2	53.3	suero gluc. vitamina C Complejo B	Aureomicina, Cloromicetin
17 Agosto a 20 Agosto	16	50	3	66	2	5	18.7	" "	4 mgr. Vit. K diarios
21 a 25 Agosto	23	78	4	75	16	2.5	17.7	" "	12 mgr. Vit. K diarios
26 a 30 Agosto	20	65	5	60	14	4.7	20	" "	Protamina Zinc ins. 20 U.; Vit. K 12 mgr.
31 Agosto a 2 Setiembre	7	71	3	33	18	3.3	42 8	" "	4 amp. diarias Coaguleno
3 a 11 Setiembre	32	56	7	42	17	4.7	22	" "	*Protamina, Vit. K 30 mgr. Extracto hepático.*
12 a 30 Setiembre	22	68	2	50	4	6.5	9	" "	*Naftionin 4 amp. diarias Protamina, Extr. Hepatico*
Mes de Octubre	15	46	6	33	60	6	40	" "	" "
Mes de Noviembre	2	0	1	0	0	3	50	" "	" "
Mes de Diciembre	3	0	2	0	0	5	66	" "	

Para contrarrestar en parte los efectos de la fiebre y de los vómitos establecimos como rutina inyectar a cada enfermo dos o tres litros de suero glucosado con un gramo de vitamina C y 4 cc. diarios de Complejo B.

Al considerar como fracaso el uso de antibióticos, los suprimimos y atendimos al factor hemorrágico con vitamina K, pero a dosis pequeñas de 4 miligramos diarios y así tratamos un grupo de 16 enfermos. Más tarde aumentamos la dosis a 12 miligramos de vitamina K diarios, tratando así un grupo de 23 enfermos. Por sugerencia del doctor R. Cordero Zúñiga se agregó a este tratamiento la protamina como coagulante, pero como no disponíamos de la droga aislada, utilizamos la protamina zinc insulina a dosis de 20 unidades diarias que serviría además para metabolizar la glucosa del suero y a la vez, aliviar los vómitos. Sometimos 20 enfermos a este tratamiento.

Después a un grupo de 7 enfermos le sustituimos la vitamina K por coaguleno a razón de una ampolla cada 6 horas porque el tiempo de coagulación estaba retardado, pero inmediatamente nos dimos cuenta que era inferior al uso de vitamina K. Aumentamos la dosis a 30 miligramos de vitamina K, y agregamos extracto hepático a razón de 8 unidades anti-anémicas diarias a un grupo de 22 enfermos, pero en vista de los abscesos ocasionados por la vitamina K aceitosa, sustituimos la vitamina K por el naftionin[1] a razón de una ampolla cada 6 horas.

Ya en el año 1952 se sustituyó el naftionin por la vitamina K hidrosoluble a razón 40 miligramos cada 6 horas en la vena y consideramos que los efectos del naftionin y de la vitamina K endovenosa fueron excelentes.

Los vómitos disminuían y ya desde el día siguiente se observa un cambio en el estado general del paciente, el grado que el tratamiento que consideramos más adecuado fue el de hidratar al enfermo con suero glucosado; el de mantener sus reservas vitamínicas y especialmente el de saturar el organismo con vitamina K. La curva del tiempo de protrombina indicaba una mejoría más rápida bajo el tratamiento de vitamina K que sin ella.

El cuadro siguiente nos da una idea del efecto alcanzado con el naftionin ya que en este estudio no figuran los casos del año 52 que fueron tratados con vitamina K hidrosoluble.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se hace una rápida reseña cronológica de la epidemia de fiebre amarilla en Costa Rica, indicando el curso que siguió en el país.

2. Se analizan los casos estudiados y la relación de la morbilidad, y la mortalidad con la vacunación empleada.

[1] Naftionin= α-naftilamino-4-sulfonato sódico; un gramo por ampolla. Laboratorios Om.

3. Se analiza la sintomatología en conjunto presentada por los enfermos que ingresaron al Servicio de Infecto-contagiosos de adultos del Hospital San Juan de Dios.
4. Se analizan todos los exámenes de laboratorio efectuados.
5. Se hacen algunas consideraciones pronósticas y diagnósticas.
6. Se analiza la terapéutica empleada.

Se concluye:

a. Que la epidemia de fiebre amarilla que azotó a Costa Rica fue bastante seria ya que alcanzó una mortalidad de 37 por ciento en los no vacunados.
b. Que la vacunación ejerció su acción protectora sobre la población, aún en aquellos casos que no escaparon de la enfermedad.
c. Que el diagnóstico y el tratamiento precoz, antes del 5º día de enfermedad, mejora el pronóstico de la misma.
d. En toda epidemia de fiebre amarilla selvática debe investigarse *plasmodium* en los enfermos, ya que las regiones donde vive el *Hæmagogus* son regiones en general palúdicas.
e. El examen de orina, la urea sanguínea, el hemograma y especialmente el porcentaje de protrombina no sólo son útiles para el diagnóstico sino que tienen un gran valor pronóstico.
f. El tiempo de protrombina sirve además para orientar el tratamiento.
g. Hidratar al enfermo, administrarle vitaminas y especialmente altas dosis de Vitamina K, lo más precozmente posible, es el tratamiento más adecuado que se desprende de la observación clínica y de los datos de laboratorio que hemos encontrado.

SUMMARY

A brief chronological account is given of the epidemic of yellow fever in Costa Rica, showing its course in the country.

The cases observed are discussed, and analysis are made of the relation between morbidity and mortality and the vaccination employed; of the general symptomatology observed in the patients entering the adult infecto-contagious case ward of Hospital San Juan de Dios, San José; and of all the clinical tests made in the same Hospital.

Some prognostic and diagnostic considerations are presented, with discussions of the therapy used.

The following conclusions are reached:

a. The recent yellow fever epidemic in Costa Rica was a fairly serious one, having reached a mortality of 37% among non-vaccinated cases.

b. Vaccination proved beneficial even in those cases in which it did not prevent infection.

c. Early diagnosis and treatment, before the 5th. day of illness, improves the prognosis of the case.

d. In any epidemic of jungle yellow fever *Plasmodium* infection should be checked for, as regions where *Hæmagogus* is found are, in general, malarial.

e. Urine examination, blood urea, hemogram, and especially prothrombin percent tests are not only useful for diagnosis, but have great value in prognosis.

f. Prothrombin time tests are valuable in the conduct of treatment.

g. As deduced from the clinical observations and laboratory data at hand, the most adequate treatment consists of preventing dehydration, and supplying vitamins, especially high doses of vitamin K as early as possible.

BIBLIOGRAFIA

1. AZEVEDO H. PENNA DE,
1951. *Yellow fever,* in Gradwohl, Soto, Felsenfeld. *Clin, Trop. Med.* Cap. XVIII. p. 313-329.

2. ELTON N. W.
1952. Fiebre amarilla en América Central. La naturaleza de la fiebre amarilla selvática y su antecedente histórico. *Arch. Med. Panameños.* 1(3):189-195.

3. ELTON N. W.
1952. Sylvan yellow fever in Central America. *Publ. Health Rep.* 67:426-432.

4. ELTON N. W
1952. Progress of sylvan yellow fever wave in Central America: Nicaragua and Honduras. *Amer. J. Publ. Health.* 42:1527-1534.

5. Información personal del Departamento de Lucha contra insectos del Ministerio de Salubridad Pública—Costa Rica.

6. MANSON BAHR
1948. *Enfermedades tropicales.* 12a.E.XII.1053pp. Salvat editores S. A. Barcelona-Buenos Aires.

7. MIRANDA G.
1953. Comportamiento de algunas pruebas de ictericia en la fiebre amarilla. *Rev. Biol. Trop.* 1(2):147-171.

8. PEÑA CHAVARRIA A., R. SERPA & G. BEVIER
1930 Yellow fever in Colombia with special reference to the epidemic in Socorro in 1929. *J. Prev. Med.* 4(6):417-457.

9. SAWYER W. A.
1944 Yellow fever in Cecil, *Text. book of Med.* Cap. I p. 16-20. W. B. Sanders Company. Philadelphia and London.

10. TREJOS A. y A. ROMERO
1954. Prothrombin levels in yellow fever. *Rev. Biol. Trop.* 2(1):69-74.

C

Número de Neutrófilos encontr
de evol

Nº absoluto de Neutrófilos	SOBREVIVIENTES								
	Total	Días de enfermedad							
		2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º
TOTAL EXAMENES	171	3	12	23	18	23	21	29	20
500 a 1000	14	—	1	1	3	1	1	5	2
1000 a 1500	23	1	2	2	3	2	4	5	1
1500 a 2000	19	1	3	3	3	1	4	1	2
2000 a 2500	22	—	3	6	1	3	4	3	—
2500 a 3000	21	1	2	5	1	5	—	3	1
3000 a 3500	11	—	—	1	1	2	1	2	3
3500 a 4000	18	—	—	1	2	4	1	4	4
4000 a 4500	11	—	1	2	—	2	1	—	4
4500 a 5000	11	—	—	2	2	—	1	2	2
5000 a 5500	4	—	—	—	—	1	1	1	1
5500 a 6000	1	—	—	—	—	—	1	—	—
6000 a 6500	2	—	—	—	—	—	—	—	—
6500 a 7000	4	—	—	—	1	—	1	—	—
7000 a 7500	5	—	—	—	1	—	—	2	—
7500 a 8000	1	—	—	—	—	1	—	—	—
8000 a 8500	2	—	—	—	—	1	1	—	—
8500 y más	2	—	—	—	—	—	—	1	—

CUADRO XVII

…ilos encontrados en los exámenes practicados según el día de evolución de la enfermedad

…N T E S				FALLECIDOS										
…edad			Totales parciales	Total	Días de enfermedad									Totales parciales
8º	9º	10º			2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	
29	20	22		55	1	2	12	10	12	8	6	—	4	
5	2	—		4	—	—	2	2	—	—	—	—	—	
5	1	3		5	—	—	2	1	1	1	—	—	—	
1	2	1		6	—	—	1	1	3	1	—	—	—	
3	—	2		8	1	—	2	—	2	—	2	—	1	
3	1	3	99	6	—	—	3	1	—	1	1	—	—	29
2	3	1		5	—	2	—	1	—	1	1	—	—	
4	4	2		4	—	—	1	—	—	2	—	—	1	
—	4	1		2	—	—	—	—	1	—	—	—	1	
2	2	2		3	—	—	—	1	1	1	—	—	—	
1	1	—		2	—	—	—	1	—	1	—	—	—	
—	—	—	56	2	—	—	1	—	1	—	—	—	—	18
—	—	2		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
—	—	2		2	—	—	—	—	1	—	1	—	—	
2	—	2		3	—	—	—	—	1	—	1	—	1	
—	—	—		1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	
—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1	—	1	16	2	—	—	—	2	—	—	—	—	—	8

N° Neutr
Tot
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
550
600
650
700
750
800
850
900
950

CUADRO

Número de neutrófilos en banda por

Nº de Neutrófilos	SOBREVIVIENTES									
	Total	Día de enfermedad								
		2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º
TOTALES	171	3	12	23	18	23	21	29	20	22
0	5	—	1	—	—	1	—	1	1	1
50 a 100	39	1	2	2	7	2	4	8	6	7
100 a 150	29	—	1	3	3	4	6	8	2	2
150 a 200	28	—	3	4	1	8	3	5	3	1
200 a 250	14	1	1	4	1	2	1	—	1	3
250 a 300	16	—	3	2	2	3	3	1	1	1
300 a 350	9	—	1	1	1	1	2	—	2	1
350 a 400	9	1	—	3	1	—	—	1	2	1
400 a 450	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—
450 a 500	5	—	—	—	1	2	—	—	—	2
500 a 550	4	—	—	1	—	—	—	2	—	1
550 a 600	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1
600 a 650	2	—	—	1	1	—	—	—	—	—
650 a 700	2	—	—	—	—	—	1	1	—	—
700 a 750	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
750 a 800	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—
800 a 850	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1
850 a 900	2	—	—	—	—	—	1	—	1	—
900 a 950	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—
950 y más	2	—	—	2	—	—	—	—	—	—

CUADRO XX

ófilos en banda por mm³ según el día de enfermedad

				FALLECIDOS						
				Total	Día de enfermeda					
8°	9°	10°	Totales Parciales		2°	3°	4°	5°	6°	7°
29	20	22		55	1	2	12	10	12	8
1	1	1		2	—	—	1	—	—	—
8	6	7		8	—	—	5	—	3	—
8	2	2	73	5	—	—	1	2	1	1
5	3	1		2	—	—	1	1	—	—
—	1	3		6	—	1	1	—	2	2
1	1	1		7	1	—	1	2	—	2
—	2	1		3	—	—	1	—	1	—
1	2	1	76	3	—	—	—	—	—	1
1	—	—		3	—	—	—	—	2	1
—	—	2		6	—	1	1	—	1	—
2	—	1		4	—	—	—	3	—	—
—	—	1		—	—	—	—	—	—	—
—	—	—		—	—	—	—	—	—	—
1	—	—		—	—	—	—	—	—	—
—	—	—		—	—	—	—	—	—	—
—	1	—		1	—	—	—	—	—	1
—	—	1		—	—	—	—	—	—	—
—	1	—		—	—	—	—	—	—	—
1	—	—		1	—	—	—	—	1	—
—	—	—	22	4	—	—	—	2	1	—

I D O S

de enfermedad

7º	8º	9º	10º	Totales Parciales
8	6	—	4	
—	1	—	—	
—	—	—	—	
1	—	—	—	15
—	—	—	—	
2	—	—	—	
2	1	—	—	
—	—	—	1	
1	2	—	—	21
1	—	—	—	
—		—	1	
—	—	—	1	
—	—	—	—	
—	—	—	—	
—	—	—	—	
—	—	—	—	
1	—	—	—	
—	—	—	—	
—	—	—	—	
—	—	—	—	
—	—	—	1	19

1) 20
día

2) 24
de

3) 21
de

4) 17
de

5) 16
día

6) 16
más

Media
los en
día

NOTA

CUADRO XXVI

Determinaciones de urea en mg% en relación a la fecha d
evolución de la enfermedad en los casos que so

	2º día		3º día		4º día		5º día		6º
	Nº de prueba	Resultados	Nº de prueba	Resultados	Nº de prueba	Resultados	Nº de prueba	Resultados	Nº de prueba
1) 20 Enfermos ingresados el 1º y 2º día de enfermedad	3	30 38 44	11	35 46 65	10	35 48 65	5	40 48 64	5
2) 24 Enfermos ingresados el 3º día de enfermedad.			3	35 44 53	17	32 48 96	7	35 54 76	6
3) 21 enfermos ingresados el 4º día de enfermedad							15	24 55 114	5
4) 17 Enfermos ingresados el 5º día de enfermedad									10
5) 16 Enfermos ingresados el 6º y 7º día de enfermedad.									
6) 16 Enfermos ingresados con 8 o más días de enfermedad.									
TOTAL DE PRUEBAS	3		14		27		27		26
Media de la concentración ureica en los enfermos ingresados hasta el 7º día		38		45		48		52.3	

NOTA: En las columnas de los resultados.
Arriba: valor mínimo encontrado.
Centro: Promedio
Abajo: valor máximo encontrado.

XXVI

ción a la fecha de ingreso y el día de
los casos que sobrevivieron

5º día	6º día		7º día		8º día		9º día		10º día	
Resultados	Nº de prueba	Resultados	Nº de prueba	Resultados	Nº de prueba	Resultados	Nº de prueba	Resultados	Nº de prueba	Resultados
40 48 64	5	25 41 54	5	40 42 54	5	25 41 56	2	20 27 34	3	28 36 44
35 54 76	6	24 40 60	9	28 56 76	2	40 41 42	10	28 39 64	5	20 25 36
24 55 114	5	50 61 70	2	36 40 44	6	36 49 60	6	20 35 48	4	20 38 58
	10	28 48 113	3	35 46 56	4	32 41 55	6	36 53 108	4	25 43 64
			5	40 48 60	7	36 39 56	4	40 44 52	6	20 31 48
					1	54	3	56 84 100	4	30 47 56
	26		24		24		28		22	
52.3		47.8		46.6		42.2		39.7		35.2

28
56
44

0
5
6

20
68
68

25
43
64

20
31
48

30
47
56

5.2

+	+	+	+	+	+	+	Vómitos biliosos
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	+	+	+	Vómitos

CUADRO X

Algunos ejemplos de enfermos que sobreviv
de urea sanguínea y albúmina en la or
diferentes días de evolución de la
síntomas pr

Síntomas					2		3		4		5		6
Vómitos biliosos	Vómitos negros	Melena	Ictericia	Caso	Urea	Albúmina	Urea	Albúmina	Urea	Albúmina	Urea	Albúmina	Urea
+	+		+	F. A.				M	48		52		
+	+	+		S. H.			46	T					48
+	+			W. H.			46	T					25
+		+	+	E. J.	30	N					40	T	
+			+	E. A.					35	T			
+				M. T. P.			50	N	65	N			
+				R. A.			40	N	64	P			

UADRO XXXI

ue sobrevivieron
en la orina,
ción de la enfe
íntomas presenta

D	
6	
Urea	Albúmina
48	P
25	N

ADRO XXXIV

sobrevivieron mostrando varias determinaciones
n la orina, investigadas simultáneamente en
n de la enfermedad y algunos de los
omas presentados

Día de Enfermedad														
6		7		8		9		10		11		12		15
Urea	Albúmina	Urea	Albúmina	Urea	Albúmina	Urea	Albúmina	Urea	Albúmina	Urea	Albúmina	Urea	Albúmina	
		40	T						N		N	33	N	
48	P											28	N	
25	N													
						20	P			46 Ictérico				32
				45	N									
						34	N							

Rev. Biol. Trop. 2(2):169-174

Fiebre amarilla en niños menores de doce años

por

A. Romero*

(Recibido para su publicación el 1 Setiembre, 1954)

En los primeros seis meses (julio a diciembre de 1951) de la epidemia de fiebre amarilla que azotó a Costa Rica, se observaron, en el Servicio de Infecto-contagiosos del Hospital San Juan de Dios, 16 casos de fiebre amarilla en niños menores de doce años, en un total de 171 casos que de esa enfermedad se presentaron en ese mismo período.

Incidencia Hospitalaria

El escaso número de niños con fiebre amarilla selvática (9%), observados en el Hospital se debe, en primer lugar, a que el número de niños que se internan en la montaña es menor que el de hombres y mujeres adultos que lo hacen, y en segundo lugar a que la fiebre amarilla abortiva o benigna es frecuente en esa edad y muchos padres dejaron en sus casas a numerosos niños que se quejaban, según ellos, de "resfriado". En los casos en que nos fue posible obtener informes se comprobó que los niños vivían en la montaña o que habían penetrado en ella.

La mortalidad fue de un caso sobre 16, es decir de un 6,2 por ciento. La baja mortalidad comparada con la mortalidad general en el adulto de 27,4 por ciento, comprueba la benignidad de la afección en los niños. La incidencia de la enfermedad en los niños, igual para ambos sexos, se debe a que a esa edad la exposición al vector es la misma para niñas y varones.

Sintomatologia

Los niños se presentaron con distintos grados de gravedad en diferente día de evolución de la enfermedad y la sintomatología encontrada fue casi la

* Servicio de Enfermedades Infecto-contagiosas del Hospital San Juan de Dios.

misma que se observó en los adultos con la diferencia de que *en ninguno de ellos se observó subictericia conjuntival, y mucho menos ictericia franca.* La enfermedad se presentó en todos los niños bruscamente con fiebre alta acompañada de frío intenso en siete casos, y con vómito en catorce casos. Los vómitos fueron de alimentos en dos casos, y biliosos en siete; sólo cinco niños de los siete que presentaron vómitos biliosos vomitaron sangre pero en pequeña cantidad y en pocas ocasiones. En dos casos hubo diarrea pero sin melena.

Al examen se encontró que los niños se quejaban de dolores en las piernes (en once casos), que la mitad de ellos presentaban un punteado hemorrágico en el velo del paladar (ocho casos). El hígado se encontró aumentado de volumen en cinco casos.

La agitación motora se observó en cuatro casos, el delirio en tres, y en un caso se observaron convulsiones antes de entrar en coma.

Examenes de Laboratorio

En dieciséis recuentos leucocitarios que se practicaron a quince enfermos se encontró leucopenia antes del quinto día de enfermedad.

El examen de urea practicado a catorce enfermos mostró un aumento en doce casos, y la tasa de urea encontrada estaba en relación con el grado de gravedad de la enfermedad.

Un caso que presentó como máximo de urea en la sangre 245 miligramos por ciento, es el que presentamos descrito con algunos detalles, demostrando que el organismo infantil reacciona muy bien contra la fiebre amarilla aún en las formas graves.

Lo expuesto y el análisis de los casos que aparecen a continuación dan una idea, a grandes rasgos, de lo que pudimos observar en la fiebre amarilla selvática ocurrida en menores de doce años.

ANALISIS DE LOS 16 CASOS MENORES DE 12 AÑOS

Se presentaron:	2 casos en agosto	de 1951
	12 casos en setiembre	de 1951
	2 casos en octubre	de 1951

Sexo

8 varones
8 niñas

Edad

3 años	1 caso	8 años	1 caso
4 años	2 casos	9 años	5 casos (1 falleció)
5 años	1 caso	10 años	2 casos
6 años	1 caso	11 años	1 caso
7 años	1 caso	12 años	1 caso

VACUNACIÓN

12 casos vacunados y 4 no vacunados

Enfermaron:	1 a	5	días después de la vacunación	2 casos
	6 a	10	" " " " "	1 caso
	11 a	15	" " " " "	1 caso
	16 a	20	" " " " "	2 casos
	20 a	25	" " " " "	3 casos
	25 a	30	" " " " "	3 casos (1 falleció)

ENFERMEDAD

2 casos	se presentaron al	2º día de enfermedad	
4 casos	" " "	3º " " "	
3 casos	" " "	4º " " "	
1 caso	" " "	6º " " "	
1 caso	" " "	5º " " "	
2 casos	" " "	8º " " "	(1 falleció)
3 casos	" " "	9º " " "	

SINTOMATOLOGÍA

Principio brusco	16
Temperatura alta	16
Vómitos	14
Dolores en las piernas	11
Frío intenso	7
Lengua saburral y roja en bordes	11
Diarrea	2
Petequiado hemorrágico del velo del paladar	8
Hepatomegalia	5
Agitación	4
Delirio	3
Coma	1
Convulsiones	1

EXÁMENES DE LABORATORIO

Hematozoarios

Negativo en 10 casos en que se investigó.

Seroreacción para lúes

V. D. R. L. se practicó en 14 casos; 12 resultaron negativos, 1 caso V. D. R. L. y Kahn positivo y 2 casos sólo el Kahn positivo.

Orina

Poca albúmina en 2 casos de 15 en que se practicó.

Urea

Se dosificó en la sangre de 14 enfermos.

1 caso	26 mgs. %
1 caso	32 mgs. %
4 casos	36 a 40 mgs. %
1 caso	48 mgs. %
3 casos	53 a 54 mgs. %
1 caso	64 mgs. %
1 caso	75 mgs. %
1 caso	80 mgs. %
1 caso	245 mgs. % (máximum)

Hemograma (Leucocitos)

16 exámenes practicados:	3º día	3.200	Leucocitos		
	4º día	2.800	3.200	4.400	5.000
	5º día	9.000			
	6º día	5.400			
	7º día	4.200	4.800	9.000	10.000
	9º día	7.200	7.600	10.000	19.200
	10º día	10.400			

CASO J. J. CH. P.

Edad 12 años; principio brusco, frío, calentura, cefalea, astenia, raquialgia, vómitos biliosos, sanguinolentos y negros; 130 de pulso; 39.3ºC. temperatura y P. A. 110/70.

Ingresó al 8º día de la enfermedad. La fórmula blanca en los diferentes días se presenta en el Cuadro I.

CUADRO I

Fórmula blanca del paciente en los diferentes días de enfermedad

Día de enfermedad	Número G. B.	Polinucleares		Célula en banda %	Linf. %	Mon. %
		Neutr. %	Eosin. %			
9º	7.200	64	1	11	17	7
14º	11.200	83	0	4	6	7
25º	9.600	68	1	3	26	2

Urea	al 9º día	100 mgs.%
	" 12º día	245 mgs.%
	" 14º día	165 mgs.%
	" 19º día	40 mgs.%
	" 25º día	36 mgs.%
	" 29º día	20 mgs.%

Orina

Día 11º Albúmina: poca. Células epiteliales: pocas.
Día 15º Albúmina: trazas.
Día 16º Normal.

Este enfermo presentó delirio, agitación motora, convulsiones y entró en coma del 10º al 14º día de enfermedad. Salió del Hospital el 36º día en perfectas condiciones.

RESUMEN

1. Se hace un somero análisis de los 16 casos de fiebre amarilla en niños menores de 12 años observados en el Servicio de Infecto-contagiosos del Hospital San Juan de Dios, durante la epidemia de 1951-52 en Costa Rica.

2. Se hace notar la baja mortalidad (6,2%) en niños en relación a la observada en adultos (27,4%).

3. Se hace notar que la sintomatología en niños fue la misma encontrada en adultos, aunque con menos intensidad y con la única diferencia de que en ninguno de los 16 casos se observó una ictericia o subictericia clínica.

4. Se hace notar la benignidad de la fiebre amarilla en niños y se presenta, resumida, la observación de un caso grave que curó relativamente muy rápido.

SUMMARY

1. A brief analysis is presented of 16 cases of yellow fever in children under 12, observed in the Infecto-contagious ward of Hospital San Juan de Dios, San José during the 1951-52 epidemic in Costa Rica.

2. The low mortality among children (6.2%) is stressed, in contrast to that among adults (27.4%).

3. Symptomatology in children was the same as in adults, although in general milder; the one difference being that in none of the 16 cases was clinical icterus or subicterus observed.

4. The benignity of yellow fever in children is noted, and brief report is made of a serious case which evolved rapidly towards recovery.

RESUMÉ

1. On fait une analyse somère des 16 cas de fièvre jaune survenue parmi des enfants âgés de 3 a 12 ans qui ont été observés au Service d' Infecto-contagieux de l'Hôpital San Juan de Dios, pendant l'epidémie de 1951-52 au Costa Rica.

2. On fait remarquer que la mortalité parmi ces enfants a été de 6,2% au bien de 27,4% qu'on a observé parmi les adults.

3. On fait remarquer que la symptomatologie a été la même observée parmi les adults, mais, moins intense, et avec le seule difference que dans les 16 cas on n'a pas observé cliniquement de l'ictère et même pas de subictère.

4. On fait remarquer la benignité de la fièvre jaune parmi les enfants et on apporte l'observation resumée d'un cas grave qu'evolua très rapidement à la guérison.

Rev. Biol. Trop. 2(2):175-186

Efectos citológicos y sobre el crecimiento vegetal del extracto de semilla de remolacha*

por

Jorge E. Mora Urpí**

(Recibido para su publicación el 1 de octubre de 1954)

INTRODUCCION

El examen de la literatura existente sobre estudios realizados referentes a la ocurrencia de fenómenos mutagénicos en plantas de diversas especies provenientes de semillas de diferentes edades, nos muestra que existe una relación, aunque no proporcional (13), entre la frecuencia de aparición de dichos fenómenos y la edad de las semillas que dieron origen a las plantas estudiadas (1) (4) (5).

Bastante se conoce sobre los efectos citológicos y sobre el crecimiento que ejercen algunas de las sustancias contenidas en semillas, raíces y hojas de algunas plantas. KECK y HOFFMAN OSTENHOF (7) indujeron en *Allium* test, c-mitosis y fragmentaciones cromosómicas entre otros fenómenos mutagénicos, utilizando extractos de bulbos de cebolla. GISQUET, HITIER, IZARD y MOUNAT (5) produjeron algunas mutaciones al tratar semillas germinantes de tabaco con extractos de semillas de la misma especie que ya habían perdido gran parte de su poder germinativo. MOTA (11) trabajando con extractos de cebada en *Allium* observó una serie de interesantes fenómenos citológicos pero no encontró diferencias entre los efectos producidos por los extractos de semillas de diferentes edades.

Son muchas las clases de semillas que contienen sustancias capaces de inducir fenómenos mutagénicos y además es bien sabido que algunas de ellas influencian marcadamente la germinación de semillas que se encuentran en su vecindad (12). El objeto de este trabajo es estudiar la acción del extracto de semillas de remolacha, tanto en su aspecto citológico como en los de germinación y crecimiento.

---

* Trabajo realizado en la Estación Experimental de Aula Dei, Zaragoza (España).

** Departamento de Agronomía del Ministerio de Agricultura e Industrias.

MATERIAL Y METODOS

Hago a continuación una división de acuerdo a las experiencias para mayor claridad.

a) Para la experiencia citologica

Como material para esta experiencia se ha utilizado el ya clásico en citología por reunir muchas de las condiciones adecuadas, *Allium cepa*, de acuerdo con el método descrito por LEVAN (8) denominado *Allium* test. Dicho método consiste en poner a germinar pequeños bulbos de cebolla lo más uniformes posible después de bien limpios, sobre la boca de tubos de ensayo de 2,5 cm de diámetro por 20 cm de largo llenos de agua corriente. Cuando las raíces han alcanzado una longitud de 3 a 4 cm se traspasa el bulbo a otro tubo que contiene la disolución a ensayar.

Para lo obtención del extracto se utilizaron semillas de remolacha azucarera (*Beta vulgaris*) de la variedad Ebro IZ de la cosecha de 1952 con un 93% de germinación. El extracto se obtuvo dejando la semilla en maceración en agua durante 24 horas en una estufa de temperatura constante de 26°C. Las proporciones usadas fueron de 100 grm. de semilla por 500 cc de agua, haciendo luego las diluciones a ensayar: 1,00, 0,75, 0,50, 0,25, 0,125, 0,100, 0,050. 0,025 y testigo.

Se hicieron fijaciones del material a las 4, 8, 24, 48 y 72 horas de tratamiento, con el propósito de observar la marcha proporcional de las fases mitósicas a través de los diferentes tiempos de tratamiento, además de la ocurrencia de fenómenos mutagénicos. Las fijaciones de los meristemos radicales se hicieron en Karpechenco-Müntzing, luego deshidratados en mezclas de etanol y n-butanol de concentración creciente en este último. Incluyendo a continuación en parafina y haciendo los cortes longitudinalmente de 18 μ, para teñir luego con cristal violeta.

b) Para las experiencias de germinacion y crecimiento

El material empleado para la experiencia de germinación estuvo constituído por semillas de las siguientes especies: Veza (*Vicia atropurpurea*), Trigo (*Tritcum æstivum*), Tomate (*Lycopersicum esculentum*) y Remolacha (*Beta vulgaris*). Tanto la veza como el trigo fueron puestos en maceración en las disoluciones correspondientes durante 4 horas, luego al igual que el tomate y la remolacha, puestos a germinar en placas de petri con papel de filtro previamente humedecido en las disoluciones respectivas.

El extracto fué obtenido por el mismo método descrito en a) pero variando las proporciones de semilla y agua con el objeto de obtener una disolución más concentrada, empleándose 200 grm. de semilla por 500 cc. de agua y luego diluyendo a: 1,00, 0,50, 0,375, 0,250, 0,125, 0,062, 0,031, 0,15 y testigo.

Para la experiencia sobre el crecimiento se emplearon bulbos de cebolla, los cuales se pusieron a germinar directamente en las disoluciones a ensayar. La

concentración del extracto fue la misma que la utilizada en la experiencia de germinación pero la dilución se llevó más adelante: 1,00, 0.500, 0,375, 0,250, 0,125, 0,062, 0,031, 0,015, 0,0075, 0,00375, 0,00187, 0,00093, 0,00046 0,00023, 0,00012, 0,00006 y testigo. Tomándose como medida del crecimiento la longitud máxima mostrada por las raíces. Las medidas se tomaron diariamente en milímetros. Así como también se renovaron diariamente las disoluciones para evitar, en lo posible, los efectos de la fermentación.

OBSERVACIONES

a) CITOLOGICAS

Las disoluciones 1 y 0.75 resultaron letales a las 24 y 48 horas respectivamente. En éstas así como en la disolución 0,50 se observan desde las 4 horas de tratamiento gran cantidad de gotas de cromatina, núcleos picnóticos y algunos núcleos necróticos. Núcleos contraídos y dispuestos en los vértices de las células fueron frecuentemente observados. Estos fenómenos tienden a desaparecer con la dilución de las concentraciones.

En general los fenómenos más frecuentes fueron la contracción y la aglutinación cromosómicas, presentándose con mucha frecuencia juntos, y siendo tanto más marcados cuanto más concentrada la disolución empleada. Puentes telofásicos fueron frecuentes en preparaciones que mostraron una aglutinación bastante marcada.

Disolución de la cromatina y vacuolización de los cromosomas se presentaron mayormente en los tratamientos de concentración intermedia después de largo tiempo de exposición.

Una acción c-mitótica bastante clara nos la mostraron las disoluciones más concentradas encontrándose algunos núcleos tetraploides. Pero en general la acción no es completa, observándose toda una escala intermedia entre la mitosis normal y la c-mitosis.

Cromosomas retardatarios fueron observados en muy raras ocasiones con tratamientos de concentración intermedia. No se observaron efectos radiomiméticos ni "lampbrush".

Muy notorio fue el efecto inhibidor de la frecuencia de las mitosis mostrado con mayor intensidad por los tratamientos de más alta concentración, disminuyendo dicho efecto con la dilución. También es digna de hacer resaltar la relación proporcional de las fases mitósicas en las diversas concentraciones y en el curso del tiempo de tratamiento. El número de profases fue enormemente elevado en las disoluciones más concentradas, tendiendo a la normalidad con la dilución de la concentración, pero sin alcanzarla aun en la disolución 0.025. También tiende a la normalidad con el tiempo, pero en forma menos notoria. La variación mostrada por las metafases fue menos acentuada que en las profases, siguiendo un curso contrario al de éstas conjuntamente con las anafases y telofases. Estas dos últimas sí muestran una alteración considerable,

Fig. 1: C-Metafase. Obsérvese la falta de arreglo ecuatorial característica de estas metafases. Acción de la disolución 0,5 a las 8 horas.

Fig. 2: Cromosomas vacuolados. Acción de la disolución 0,5 a las 24 horas.

Fig. 3: Puente telofásico. Acción de la disolución 0,75 a las 4 horas.

Fig. 4: Gotas de cromatina alrededor del núcleo. Acción de la disolución 0,75 a las 8 horas.

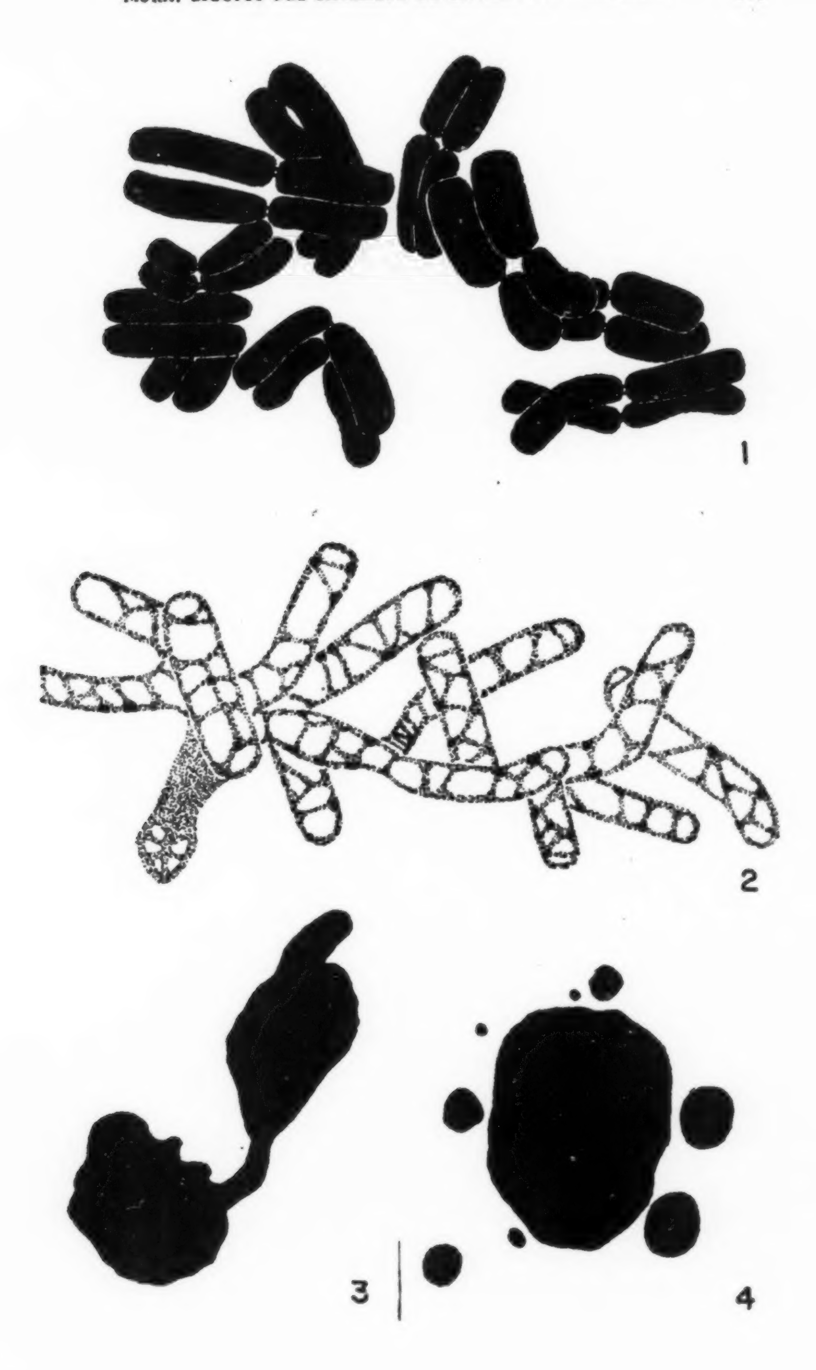
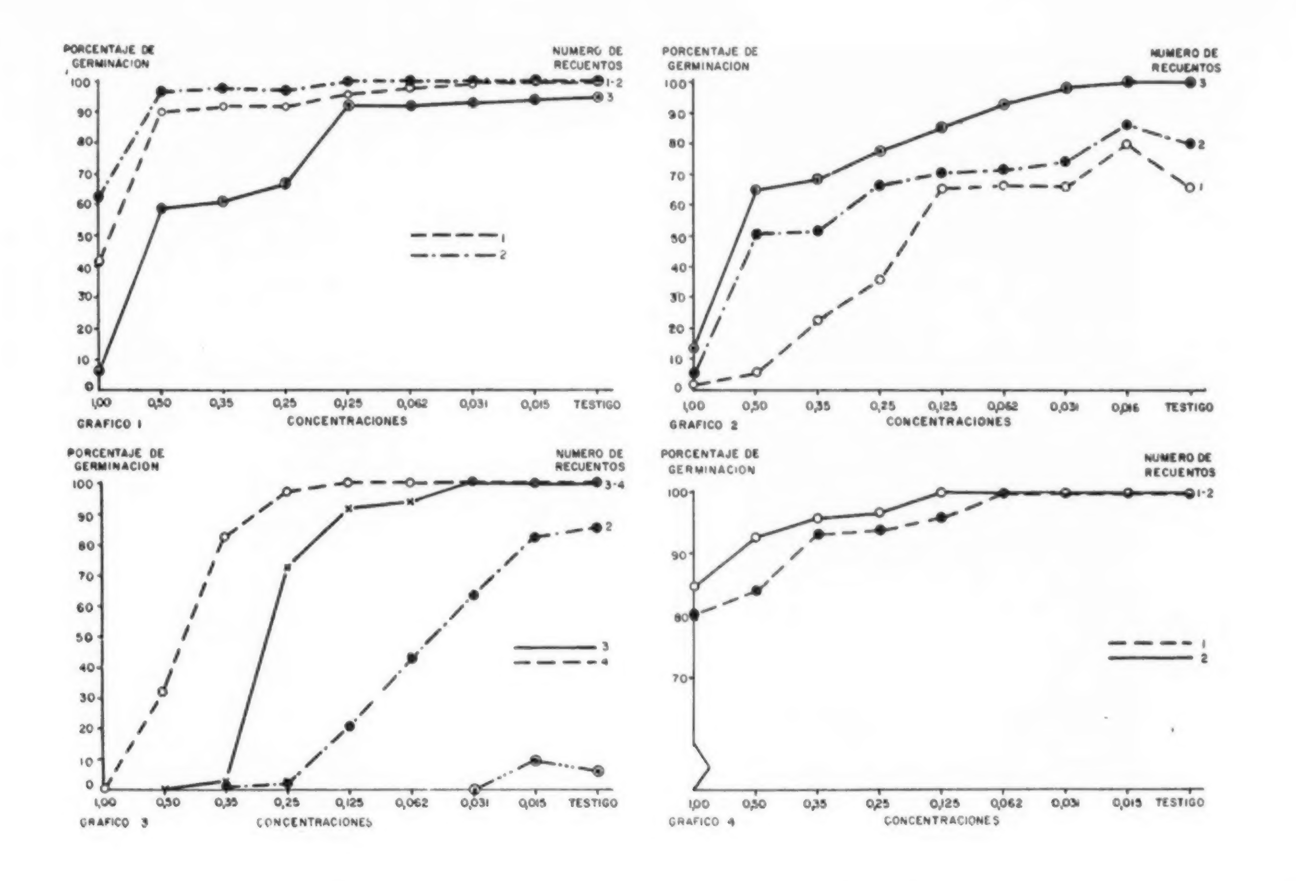

1
2
3
4

Gráfico 1: Marcha de la germinación en veza *(Vicia atropurpurea)*.

Gráfico 2: Marcha de la germinación en remolacha *(Beta vulgaris)*.

Gráfico 3: Marcha de la germinación en tomate *(Lycopersicum esculentum)*.

Gráfico 4: Marcha de la germinación en trigo *(Triticum æsti vum)*.



PORCENTAJE DE GERMINACION
NUMERO DE RECUENTOS
1,00 0,50 0,35 0,25 0,125 0,062 0,031 0,015 TESTIGO
GRAFICO 1
CONCENTRACIONES
PORCENTAJE DE GERMINACION
NUMERO DE RECUENTOS
1,00 0,50 0,35 0,25 0,125 0,062 0,031 0,016 TESTIGO
GRAFICO 2
CONCENTRACIONES
PORCENTAJE DE GERMINACION
NUMERO DE RECUENTOS
1,00 0,50 0,35 0,25 0,125 0,062 0,031 0,015 TESTIGO
GRAFICO 3
CONCENTRACIONES
PORCENTAJE DE GERMINACION
NUMERO DE RECUENTOS
1,00 0,50 0,35 0,25 0,125 0,062 0,031 0,015 TESTIGO
GRAFICO 4
CONCENTRACIONES

estando casi totalmente ausente en los tratamientos de mayor concentración y alcanzando casi la normalidad en la disolución 0,025 a las 72 horas de exposición (Figs. 1, 2, 3, y 4).

b) SOBRE LA GERMINACION Y EL CRECIMIENTO

En la experiencia de germinación se observó claramente que las disoluciones muy concentradas eran altamente tóxicas para las semillas en germinación, inclusive para las de remolacha, y que las concentraciones decrecientes mostraban una acción inhibidora de las mismas. Dicha acción inhibidora guardaba una estrecha relación con la concentración, disminuyendo proporcionalmente a ella hasta desaparecer en las concentraciones 0,031 y 0.015 y transformándose en una acción estimulante en la concentración 0,015.

La acción inhibidora no fue mostrada con igual intensidad sobre las semillas de las cuatro especies. Las semillas de tomate mostraron una mayor sensibilidad, no germinando cuando fueron tratadas con la disolución más fuerte, sensibilidad que se notó asimismo en el desarrollo de las plántulas procedentes de tratamientos con menor concentración.

En la experiencia de crecimiento se observó una acción semejante a la anterior, mostrándosenos una escala desde la inhibición total del crecimiento hasta un efecto estimulante del mismo bastante marcado. Las cuatro concentraciones mayores resultaron letales, las cuatro siguientes provocaron la formación de c-tumores y la más débil (0,00006) fue la que estimuló el crecimiento.

A continuación se exponen las representaciones gráficas de los resultados de las experiencias de germinación (Graf. 1, 2, 3, 4.) y de crecimiento (Graf. 5), así como también una fotografía que nos muestra diferencias de crecimiento en plántulas de veza y trigo con diversas concentraciones (Fig. 5).

Fig. 5: Diferencias de crecimiento debidas al tratamiento. En plántulas de veza en la hilera superior, y de trigo en la inferior. La concentración utilizada disminuye de izquierda a derecha. Obsérvese el poco crecimiento de las plántulas procedentes de los tratamientos de más elevada concentración.

DISCUSION

En primer término hemos de considerar que el extracto utilizado en estas experiencias está constituído por una mezcla heterogénea de sustancias químicas de naturaleza indeterminada. Siendo así que los efectos pueden tener origen en más de una causa. Además debe considerarse la ligera fermentación que tuvo lugar.

Indudablemente los fenómenos más frecuentes que se presentaron fueron la contracción y la aglutinación cromosómica. La frecuencia con que éstos se encontraron conjuntamente en las mismas preparaciones parece corroborar la hipótesis de LORENZO ANDREU (9) quien los explica por medio de la teoría de la coacervación, según la cual ambos fenómenos pueden explicarse de manera análoga por la acción de los agentes coacervantes sobre el ácido nucléico, principal constituyente de la matriz, provocando la formación de gotas o en general de aglutinación. Existen probablemente ciertas concentraciones para aglutinación y contracción simultáneas.

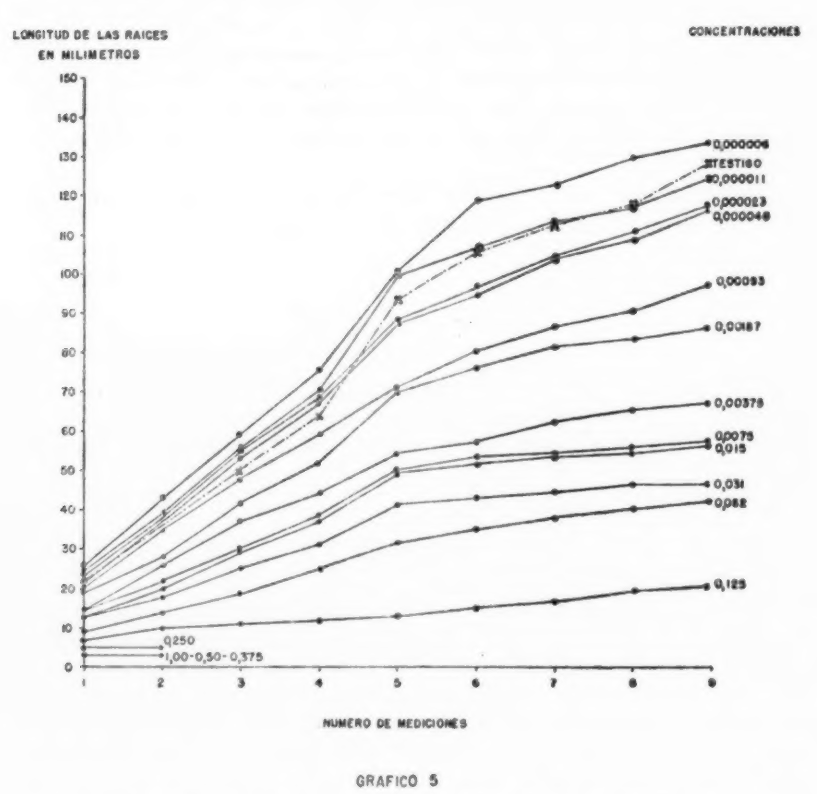


Gráfico 5: Marcha del crecimiento de las raíces de cebolla *(Allium cepa)*.

Estrechamente relacionados con los fenómenos anteriormente discutidos, y revistiendo asimismo bastante importancia, se encuentran los de disolución de la cromatina y vacuolización de los cromosomas.

La acción c-mitótica, aunque se observó con relativa frecuencia, no alcanzó a tener verdadera importancia por cuanto las disoluciones en las cuales parecía ser más manifiesta resultaron bastante tóxicas para las células.

De la dicho anteriormente se deduce, como también lo notó MOTA (11) en su trabajo con extracto de cebada, que los principales efectos se manifiestan sobre la matriz y el movimiento anafásico, suponiendo en este último caso que la acción no es ejercida únicamente sobre el huso sino que también la actividad del centrómero resulta grandemente influenciada.

Como era lógico esperar se encontró una relación directa entre el efecto observado sobre el crecimiento y la frecuencia de las mitosis, resultando bien claro que las disoluciones hasta concentraciones relativamente bajas, ejercen una acción inhibidora sobre las mismas pero mostrando una acción desigual sobre las diversas fases de la mitosis, alterando así la proporción normal entre ellas. Dicho efecto resulta particularmente claro sobre las profases, y aunque no proporcionalmente, decrece la intensidad de la acción con la dilución de la concentración, llegando en concentraciones muy bajas a mostrar un efecto estimulante en lugar de inhibidor. Dicho cambio de acción no es de extrañar si recordamos que las sustancias reguladoras de crecimiento vegetal muestran en general igual fenómeno, siendo muy probable que en este extracto se encuentren algunas sustancias de este tipo.

Las diferencias de sensibilidad mostradas por las distintas clases de semillas son claramente comprensibles para entrar a discutirlas.

AGRADECIMIENTO

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento al Dr. J. H. Tjío, jefe del Departamento de Citogenética de la Estación Experimental de Aula Dei, por la sugerencia del tema así como por su crítica y ayuda que hicieron posible la ejecución de este trabajo.

RESUMEN

Se estudia la acción del extracto de semillas de remolacha sobre meristemos radicales de cebolla tanto en su aspecto citológico como en el de crecimiento, así como también su acción sobre la germinación de semillas de diversas especies. Deduciéndose de las observaciones que dicho extracto contiene sustancias que inhiben la germinación, así como también la frecuencia de las mitosis y con ellos el crecimiento, ejerciendo su máxima acción sobre las profases. Cuando la dilución se lleva muy adelante se manifiesta un efecto estimulante en lugar del inhibidor. Los fenómenos citológicos más frecuentes fueron la contracción y

aglutinación cromosómicas que se explican por la teoría de coacervación. Los fenómenos c-mitóticos también revisten cierta importancia y se explican como debidos a la inhibición del huso e inactivación de los centrómeros.

SUMMARY

The present study concerns the effect of beet seed extract on the cytology of the growing region of onion roots, on the growth of onion roots, and on the germination of seeds of various plant species.

Beet seed extract, in its less dilute solutions, was found to act as an inhibitor of germination, growth, and mitosis frequency, mainly by its effect on prophase.

The opposite was found to hold for the more dilute solutions, which act rather as growth stimulants.

The cytological phenomena, most frequently caused by the extract were contraction and agglutination of chromosomes, explained by the theory of coacervation. C-mitosis phenomena appeared less frequently, and are explained as resulting from the inhibition of the spindle and the inactivation of the centromere.

REFERENCIAS

1. CARTLEDGE, J. L. y BLAKESLEE, A. F.
1934. Mutation rate increased by aging seeds shown by pollen abortation. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 20(2):103-110.

2. CARTLEDGE, J. L. y BLAKESLEE, A. F.
1935. Mutation rate from old Datura seeds. *Science* 81(2107):492-495.

3. D'AMATO, F.
1949. The effect of m-inositol on c-mitosis and c-tumor reaction. *Caryologia* 1:538-561.

4. GERASSIMOVA, H.
1935. The nature and causes of mutations. 11. Transmission of mutations arising in aged seeds: Ocurrence of "Homozygous dislocants among progeny of plants raised from aged seeds". *Cytologia* 1:258-361.

5. GISQUET, K., H. HITIER, C. IZARD y A. MOUNAT
1951. Mutations provoquées par l'extrait a froid de graines vieillies prématurément. *Ann. Inst. du Tabac de Bergerac*, 1(2):5-35.

6. GUNTHARDT, H., L. SMITH, M. E. HAFERKAMP y R. A. NILAN
1953. Studies on aged seeds. 11. Relation of age of seeds to cytogenetic effects. *Agr. Jour.* 45(9):338-341.

7. KECK, K. y O. HOFFMAN OSTENHOF

1951 Pflanzliche Stoffwechselprodukte als Mitosegifte. 1. Mitosehemmende und -störende Substanzen in wässrigen Auszügen aus *Allium cepa* (Speisezwiebel) *Monatshefte für Chemie* 82-559-562.

8. LEVAN A.

1949. The influence on chromosomes and mitosis of chemicals, as studied by the *Allium* test. *Proc. Elighth Int. Congr. Gen.* 335-337.

9. LOREZO ANDREU, A.

1951. Acciones Químicas sobre la división celular. *An. Est. Exp. Aula Dei*, 2(2)-:174-186.

10. MARTZ, M.

1954. Anomalies mitotiques dans le germination de blé en atmosphère apauvrie en oxygène. C. R. *Acad. Sci.* (Paris), (8):718-720.

11. MOTA, M.

1952. The action of seed extracts on chromosomes. *Arq. de Patol.* XXIV: 336-357.

12. NAUNDORF, G.

1951. *Las fitohormonas en la agricultura.* Salvat Editores, S. A. Barcelona.

13. NAVASHIN, M. y H. GERASSIMOVA

1941. On the course of the process of mutations in the cells of the dormant embryon within the seed. *C. R. Acad. Sci. U. R. S. S.*, 26(9):948-951.

Rev. Biol. Trop. 2(2):187-200

La punción biopsia del hígado con aguja de Silverman

por

Guido Miranda*

(Recibido para su publicación el 1 de Septiembre de 1954)

INTRODUCCION

El estudio de los autopsiados que poseen lesiones del hígado permite al anatomo-patólogo establecer hechos inamovibles en los estudios finales de estas alteraciones. Corresponde al clínico asociar la evolución de los síntomas con los hallazgos de la anatomía patológica, para poder posteriormente aplicar estos nuevos conocimientos a los casos semejantes.

El estudio histo-patológico en las etapas intermedias de estos estados mórbidos los procesos regenerativos que se suceden en la convalescencia vienen a completar el panorama de las hepatopatías, y esta completa unión sólo se logra empleando la biopsia del hígado.

Los clásicos trabajos de EPPINGER (1) marcaron el punto de partida para una revisión completa de los conceptos existentes hasta entonces en la patología del hígado. Es así como la bibliografía al respecto muestra especialmente en los últimos quince años, una interpretación muy diferente de algunos hechos ya conocidos desde antiguo y hubo necesidad de estructurar mejores teorías para la interpretación de hechos nuevos evidenciados por la anatomía patológica. Ha sido tan radical el cambio de orientación que incluso ha significado, a partir de la prueba de HANGER (4), la aparición de nuevas pruebas de laboratorio complementarias para la precisión del diagnóstico de los padecimientos hepáticos. Tanto es así que en el terreno de las ictericias, desde hace algunos años contamos con una nueva clasificación propuesta por DUCCI (2).

* Servicio de Medicina Nº 1 del Hospital San Juan de Dios.

En 1885, LUCATELLO (cit. en 7) se dirige al Congreso de Medicina Interna de Roma para informar sobre la posibilidad de obtener muy pequeños trozos de parénquima hepático, a veces inadecuados para estudio histológico, mediante la punción del hígado con una aguja de un milímetro de grosor.

VON HAUSEMANN en 1904 y SCHUPFER en 1907 (cit. en 3), usando trócar de dos milímetros de diámetro, hacen punciones biopsias e informan de los resultados histopatológicos obtenidos insistiendo ambos en la utilidad del método y lo innocuo de su práctica.

En los años siguientes, fueron muchos los autores que publicaron sus experiencias, entre ellos JOSEFSON, BINGEL, OLISET, etc. (cit. en 3), reportándose también un alto porcentaje de fracasos en los cuales la punción fue improductiva y no se obtuvo material para estudio. Del mismo modo, se anotaron casos que fallecieron por causas directamente imputables a la punción del hígado.

En 1938, SILVERMAN (14) da a conocer la aguja que había ideado para obtener trozos de buen tamaño para el estudio histológico de los tumores, mediante biopsia por punción, y expone los satisfactorios resultados obtenidos con TERROPHYR en 1941 (15). Los autores dejan anotado en una comunicación, en vista de los buenos resultados alcanzados, la posibilidad de usar esta aguja para la biopsia de vísceras en estudio, incluso el hígado.

Fueron TRIPOLI y FADER quienes realizaron esta posibilidad y comunicaron sus experiencias en 1941 (16), haciendo notar lo innocuo del procedimiento y lo productivo de la punción.

A partir de este momento y habiéndose introducido en la clínica una buena cantidad de nuevas pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial de las hepatopatías, la punción biopsia se hizo de rutina, especialmente en aquellos casos en que se hacía indispensable una base orgánica para cimentar un diagnóstico clínico preciso.

Es así como se ha relatado su uso en el diagnóstico diferencial de algunos ictericias (3-6), en el estudio completo de la hepatitis a virus (1) y de las ictericias hepatocanaliculares (4), etc. Además su uso se ha extendido al estudio de los tumores primitivos o secundarios del hígado, salvando así en la mayoría de los casos la necesidad de practicar laparatomías exploratorias.

Por otra parte, el progreso logrado en el tratamiento de algunos padecimientos hepáticos y la posibilidad de seguir ensayando nuevas substancias que obligan al control funcional y orgánico de la glándula enferma, permite, como asegura HOFFBAUER (5) hacer una evaluación terapéutica directamente en el enfermo por medio de la biopsia. Encuentra también aplicaciones en el estudio de algunas hepatomegalias cuyos caracteres la clínica no alcanza a dilucidar, y finalmente, como lo hicimos presente en una comunicación personal anterior (7), en los procesos regenerativos que aparecen en el hígado durante la convalescencia de la fiebre amarilla.

Tantas son sus posibilidades de aplicación y su empleo se ha hecho frecuente en forma tal, que en una oportunidad WATSON (17) llamó la atención por el abuso que significaba su ocupación en enfermos ambulatorios.

En resumen, podemos considerar la punción biopsia con aguja de Silverman

como un procedimiento necesariamente aplicable a la práctica clínica diaria y de técnica relativamente fácil, que usada dentro de sus indicaciones y con las precauciones correspondientes, nos permite estudiar la mayor parte de las enfermedades primitivas o secundarias del parénquima hepático.

INDICACIONES

1) Enfermedades primitivas o secundarias del parénquima hepático.
2) Hepatomegalias de etiología desconocida.
3) Tumores primitivos o secundarios del hígado.
4) Algunas ictericias.
5) Para el control en estudios farmacodinámicos de determinados medicamentos.

En nuestra casuística tenemos enfermos dentro de las cuatro primeras indicaciones; hasta el momento no hemos tenido oportunidad de hacer biopsia de hígado en pacientes comprendidos en el último punto.

COMPLICACIONES

Las tres complicaciones fundamentales que pueden surgir en la práctica de la biopsia del hígado son:

a) La hemorragia.
b) La perforación de víscera hueca.
c) El biliperitoneo.

Indudablemente que la más importante de todas es la hemorragia. Hoffbauer (5) y Ducci (3) estudiaron por medio del peritoneoscopio la hemorragia que provocaba el traumatismo de la punción y observaron que una vez retirada la aguja, en condiciones de coagulación sanguínea normal, el pequeño escurrimiento hemático local de algunos segundos, no tiene importancia. Debe sí tenerse presente que en muchas enfermedades del hígado, en las cuales se puede practicar biopsia hepática, existe un trastorno en la coagulabilidad de la sangre como consecuencia de la enfermedad misma. Cuando este trastorno es apenas perceptible se puede proceder a la punción, pero si las alteraciones en el porcentaje de protrombina y tiempo de coagulación son notorias, es preferible diferir la biopsia hasta tratar de corregir el defecto.

La perforación de víscera hueca, principalmente colon transverso, puede evitarse con una exploración semiológica minuciosa de toda el área hepática para elegir el punto más conveniente, de acuerdo con la zona sobre la cual pretendemos caer. Debemos hacer notar que cuando el hígado mantiene un tamaño dentro de los límites normales la vía de elección es la transtorácica. En las hepatomegalias francas o en los nódulos tumorales, debe escogerse en cada caso la vía de penetración.

El biliperitoneo se puede producir cuando la aguja de biopsia produce una solución de continuidad en la pared de la vesícula biliar o cuando se punciona un hígado con hipertensión del árbol biliar. En el primer caso la elección de un punto de punción adecuado, prácticamente evita este riesgo. Las hipertensiones del árbol biliar se producen en las ictericias post hepáticas, completas o incompletas. En estos casos la presión de la bilis dentro de los conductos biliares es tal, que prácticamente vacían su contenido en la cavidad abdominal cuando la aguja establece una comunicación directa entre la superficie externa del hígado y el árbol biliar. Es tanto más grave si esta bilis es séptica por procesos infecciosos agregados, sepsis que se suma a la irritación que de por sí produce la bilis en la serosa peritoneal.

En general, estas complicaciones aparecen en casos excepcionales sobre todo si se hace la punción biopsia dentro de sus indicaciones precisas y eligiendo la vía de entrada óptima, para cada caso en particular.

MORTALIDAD

De la bibliografía al respecto merece citarse el cuadro que publica HOFFBAUER (5) al recoger en total más de 500 biopsias, con 12 casos que fallecieron por una y otra complicación.

En nuestra casuística, no hemos tenido complicaciones o casos fatales y sólo recordamos un caso en que la penetración del trócar a través de la cápsula de Glisson fué extremadamente dolorosa, dolor que se prolongó por varias horas acompañándose de estado de ansiedad y franco malestar general del paciente que desaparecieron rápidamente con el empleo de analgésicos.

TECNICA

SITIO DE PUNCION

A nuestro juicio, lo más importante en la punción biopsia del hígado con aguja, es escoger el sitio más adecuado.

Cuando el hígado se mantiene dentro de sus límites normales, indudablemente que la vía transtorácica, sobre el octavo o noveno espacio intercostal y en la línea axilar media o anterior, es el sitio indicado.

Cuando se está frente a una hepatomegalia difusa o se quiere tomar la biopsia de un determinado sitio del hígado (nódulos por ejemplo), la punción se puede hacer en cualquier punto del hipocondrio o flanco derecho, siempre y cuando estemos seguros, por la exploración semiológica detallada, de que no hay interposición de víscera hueca entre la pared abdominal y la cara superior del hígado.

En las hepatomegalias francas o con presencia de nódulos en el hueco epigástrico o región periumbilical superior, los cuidados de la exploración semiológica deben extremarse al máximo antes de introducir el trócar.

ANESTESIA

Previa asepsia local y delimitación del campo con paños estériles, hemos usado siempre la infiltración local con novocaína al 1% o 2%, con excelentes

resultados. Cuando el estado general del paciente lo permite, una premedicación con morfina hace las condiciones operatorias ideales.

OBTENCION DE LA BIOPSIA

Con el paciente siempre en posición decúbito dorsal, se introduce el trócar con su mandril a través de la pared torácica o abdominal para continuar luego a través de la serosa parietal y visceral, estando el enfermo en inspiración contenida, con el objeto de impedir que el hígado pueda deslizarse sobre la afilada punta del trócar, evitando así heridas lineales. Cuando la penetración ha terminado, el enfermo puede continuar sus movimientos respiratorios durante el resto del proceso, cuidando sí de que no sean excesivamente profundos.

Según nuestra experiencia personal, anotamos que si al introducir las lancetas de la aguja de Silverman y hacerlas rotar para hacer el corte tenemos la sensación de resistencia, una vez avanzado el trócar, retiramos sólo las lancetas para poder saber el tamaño del cilindro obtenido, ya que en los tejidos resistentes (cáncer, cirrosis, etc.) a veces el trozo se fracciona. Si esto sucede hacemos un nuevo corte aprovechando el trócar en posición; si el cilindro obtenido es satisfactorio retiramos el trócar. Acostumbramos hacer compresión local por corto tiempo para lograr una posible hemostasis mecánica.

El enfermo debe quedar en cama por el resto del día y si es necesario, se le suministra algún analgésico liviano para la noche.

CASUISTICA

Hemos practicado 36 biopsias de hígado en 29 enfermos, empleando en todos ellos la aguja de Silverman y la técnica de punción descrita.

Del total de punciones, éstas fueron productivas en 33 casos (91.7%).

Las tres punciones negativas se explican porque en un caso (2.8%) sólo obtuvimos un coágulo sanguíneo inútil para diagnóstico y en los otros dos enfermos (5.5%) se extrajo un líquido amorfo que probablemente correspondía a neoplasias malignas necrosadas.

El informe de nuestros casos (número de biopsia, edad, sexo, diagnóstico clínico y diagnóstico anatomo-patológico) se detallan en el cuadro I.

La observación del cuadro I merece los siguientes comentarios.

Por las edades anotadas se puede observar que hemos usado el método de biopsia descrito, desde niños de cinco y seis años hasta ancianos de setenta y ocho años.

En cuanto al sexo de los pacientes, la biopsia se practicó en dieciocho hombres y quince mujeres.

De la comparación que puede hacerse entre el diagnóstico clínico y el resultado del estudio anatomo-patológico se deduce que hubo concordancia entre ambos diagnósticos en veintiocho casos (84.8%); en dos casos (6.1%) el resultado de la biopsia cambió radicalmente el diagnóstico clínico. En tres pacientes (9.1%) el informe anatomo-patológico no fué concluyente y el diagnóstico clínico se mantuvo para ser posteriormente fundamentado por otro tipo de exámenes de laboratorio.

Fig. 1: Hepatitis en actividad. "Biopsia 27.944". × 145.

Fig. 2: Hepatitis crónica fibrosa por virus. "Biopsia 27.851". × 145

Fig. 3: Grupo de células cancerosas en un coágulo. "Biopsia 26.566". × 145

Fig. 4: Adenocarcinoma en el espesos de bandas fibrosas. "Biopsia 27.346". × 145

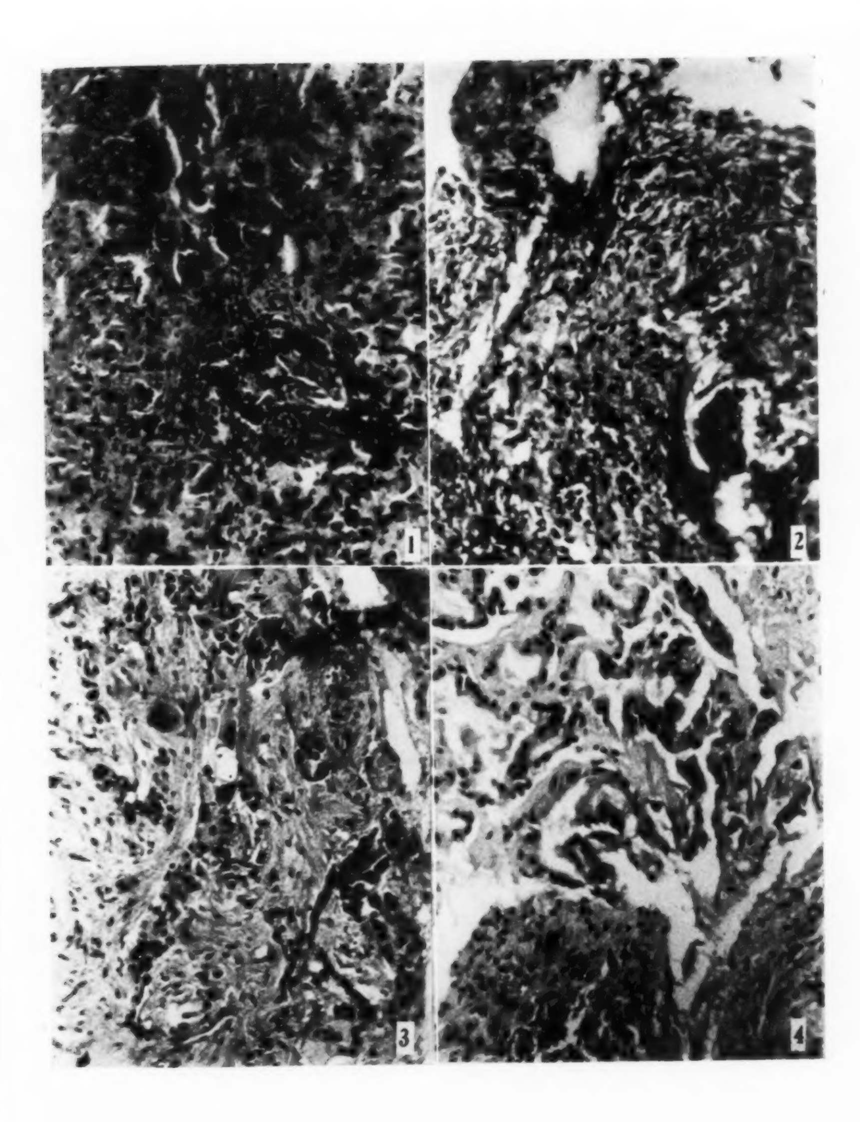
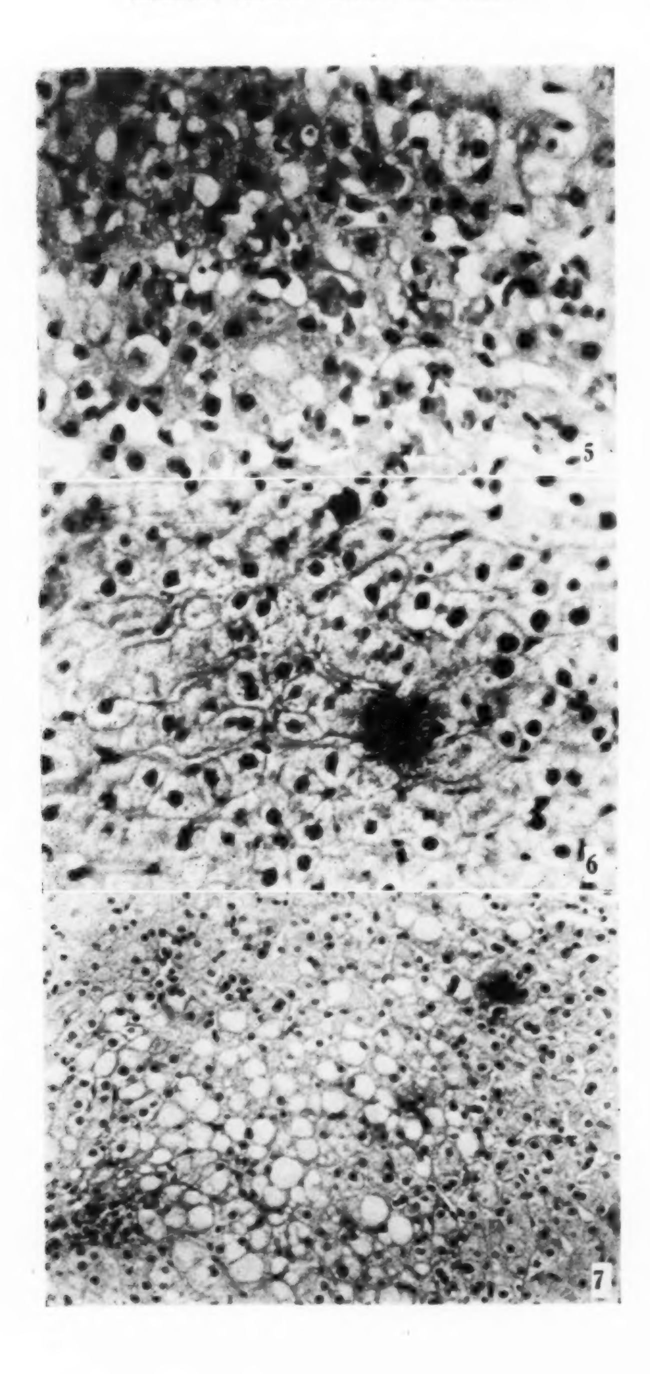

1
2
3
4

Fig. 5: Fiebre Amarilla en período de estado. "Biopsia 26.995". × 300

Fig. 6: Hígado de convelescencia amarílica. "Biopsia 27.123". × 300

Fig. 7: Infiltración grasosa del hígado de II grado. "Biopsia 27.807". × 150


5
6
7

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1.— La punción biopsia de hígado fué introducida a la práctica médica por Lucatello, en 1885.

2.— Silverman ideó en 1938 una aguja especial para la biopsia de tumores que posteriormente ha sido usada por múltiples investigadores para la punción biopsia de hígado.

3.— La punción biopsia de hígado ha sido preconizada como un procedimiento de gran utilidad clínica y de técnica relativamente sencilla.

4.— Se recomienda practicar la punción biopsia de hígado en el estudio de las enfermedades primitivas y secundarias de la glándula, en sus tumores, en la evaluación farmacológica de algunos medicamentos y para controlar estados evolutivos de algunos padecimientos.

5.— Se cita la hemorragia, la perforación de víscera hueca y el biliperitoneo como sus principales complicaciones.

6.— El momento de la biopsia, así como el sitio de penetración, debe escogerse en cada caso particular, de acuerdo con las condiciones del enfermo.

7.— La presencia de complicaciones es muy escasa; la punción biopsia del hígado como causa directa de muerte es citada como hecho excepcional, si se controla debidamente a los pacientes antes y después de su práctica.

8.— En nuestra casuística presentada (36 casos), la biopsia fue productiva en treinta y tres pacientes (91.7%), mientras que en tres enfermos (8.3%) no se obtuvo material para el examen histopatológico.

9.— En el estudio histo-patológico de las treinta y tres biopsias, hubo concordancia con el diagnóstico clínico en veintiocho casos (84.8%).

10.— En dos pacientes (6.1%) el diagnóstico anatomo-patológico cambió radicalmente el criterio clínico; en los tres casos restantes (9.1%) la biopsia fué inconcluyente.

11.— En nuestra experiencia la punción biopsia de hígado ha fundamentado el diagnóstico clínico en 91 por ciento de los casos.

12.— No se describen complicaciones ni mortalidad en esta casuística.

13.— Se confirma la enorme utilidad de la práctica de la punción biopsia del hígado para el mejor estudio de los enfermos.

SUMMARY

Punch biopsy of the liver, introduced by Lucatello in 1885, was made generally practicable by Silverman's needle, designed in 1938, and is regarded as a valuable clinical aid of relatively easy technique.

CUADRO I

Casuística

Biopsia Número	Edad	Sexo	Diagnóstico Clínico
23.932	71	F.	Cáncer primitivo hepático (?)
23.937	52	M.	Cáncer primitivo hepático
24.011	50	F.	Cáncer de la vesícula
23.580	6	M.	Cirrosis de Laennec
25.196	15	F.	Cirrosis post-hepatitis
24.640	15	F.	Cirrosis post-hepatitis
26.566	48	M.	Cáncer de vías biliares
26.643	56	M.	Ca. gástrico. Metástasis hepática.
26.792	57	F.	Hepatitis a virus
27.152	51	M.	Hepatitis crónica a virus
27.124	52	F.	Cáncer hepático secundario
27.054	52	F.	Cáncer hepático secundario
27.053	34	M.	Fiebre amarilla
26.847	56	F.	Cáncer hepático secundario
26.995	29	M.	Fiebre amarilla
27.125	29	M.	Fiebre amarilla en convalescencia
27.965	18	M.	Hepatitis aguda (?)
27.346	48	F.	Cáncer hepático primario (?)
27.347	25	M.	Hepatitis a virus
28.055	49	M.	Cáncer hepático primitivo (?)
28.056	78	F.	Cáncer de vías biliares
28.054	29	F.	Hepatitis a virus
27.611	60	M.	Hepatitis a virus
27.640	26	M.	Fiebre amarilla
27.641	52	M.	Cáncer de vías biliares
27.612	45	M.	Cáncer de vesícula biliar
27.944	5	F.	Cirrosis post-hepatitis
27.806	32	F.	Hepatitis a virus
27.807	34	F.	Tuberculosis peritoneal
27.851	70	F.	Cáncer de vías biliares (?)
26.385	34	M.	Fiebre amarilla
28.133	19	M.	Hepatitis a virus

CUADRO I

Casuística

stico Clínico	Diagnóstico Anatomo-Patol
tivo hepático (?)	Carcinoma
tivo hepático	Carcinoma
vesícula	Posible carcinoma
aennec	Fibrosis e hígado graso
-hepatitis	Cirrosis post-hepatitis
-hepatitis	Inconcluyente
s biliares	Metástasis de carcinoma
Metástasis hepática.	Hígado normal
virus	Hígado de regeneración
nica a virus	Inconcluyente
tico secundario	Metástasis de carcinoma
ico secundario	Carcinoma
lla	Fiebre amarilla en regresión
ico secundario	Carcinoma embrionario sólido
lla	Fiebre amarilla en período de est
lla en convalescencia	Hígado en regeneración
ıda (?)	Degeneración granular y vacuola
ico primario (?)	Adenocarcinoma
virus	Hígado de regeneración
ico primitivo (?)	Tumor indiferenciado necrosado
as biliares	Adenocarcinoma papilar
irus	Hepatitis a virus
irus	Hepatitis a virus
lla	Fiebre amarilla en regresión
ías biliares	Carcinoma sin clasificar
esícula biliar	Sarcoma polimorfo
-hepatitis	Hepatitis a virus activa
virus	Hepatitis a virus
peritoneal	Infiltración grasosa discreta
ías biliares (?)	Hepatitis crónica fibrosa, por vir
illa	Fiebre amarilla en regresión
virus	Hepatitis a virus

natomo-Patológico
iso
s
na
ón
na
gresión
io sólido
eríodo de estado
ón
ar y vacuolar intensas
ión
necrosado
lar
gresión
tar
ra
iscreta
rosa, por virus (?)
regresión

Punch biopsy is recommended in the investigation of primary and secondary diseases of the liver, of tumors, or in the pharmacological evaluation of certain drugs, and in the observation of evolutive stages of certain diseases.

Hemorrhages, perforation of a hollow organ, and biliperitoneum, are cited as the principal possible complications. The time and penetration point for biopsy must be chosen in each case in accordance with the patient's condition.

Complications occur but rarely. Punch biopsy of the liver is cited as direct cause of death only exceptionally, if proper care is given the patient before and after.

In the 36 cases presented, biopsy was successful in 33 (91.7%), while in 3 cases (8.3%) no material suitable for histopathological study was obtained.

In the study of the 33 biopsies, 28 (84.8%) agreed with the clinical diagnosis.

In two patients, the anatomo-pathological findings changed radically the clinical diagnosis. In the other 3 cases (9.1%), biopsy was inconclusive.

In our experience, punch biopsy of the liver supported clinical diagnosis in 91% of the total number of cases. No complications or fatalities are reported in our cases.

The great usefulness of punch biopsy of the liver is confirmed.

BIBLIOGRAFIA

1. Ducci, H.
   1946. Hepatitis a virus. *Anal. Hosp. Salvador.* 5:430.

2. Ducci, H.
   1947. *Ictericias y laboratorio.* 239. pp. Universidad de Chile.

3. Ducci, H. y R. Barahona
   1945. Biopsia hepática (comunicación preliminar). *Rev. méd. Chile* 73:478.

4. Hanger, F. M. a A. B. Gutman
   1940. Postarsphenamine jaundice. Apparently due to obstruction of intrahepatic biliary tract. *Jour. Am. med. Ass.* 115(4):263-271.

5. Hoffbauer, F. W.
   1947. Needle biopsy of the liver. *Jour Am. med. Ass.* 134(8):666-670.

6. Lipp, W. F., A. R. Lenzner y A. H. Aaron
   1948. The accuracy of diagnosis of jaundice. *Jour. Am. med. Ass.* 137(3):236-238.

7. Miranda, G. y R. Céspedes
   1952. Diagnóstico anatomopatológico y control evolutivo de las lesiones hepáticas en la fiebre amarilla por punción. Trabajo presentado al Centro "Moreno Cañas".

8. McMichael, J.

1948. Review of some clinical and biochemical problems as revealed by systematic biopsy studies. *Jour. Am. med. Ass.* 137(3):234-236.

9. Moyer, J .H. y O. A. Wurl

1951. Liver biopsy; correlation with clinical and biochemical observations. *Am. Jour, med. Sci.* 221(1):28-37.

10. Ortiz R.

1949. *Biopsias hepáticas por punción y aspiración como medio de diagnóstico.* Tesis Universidad Nacional Autónoma de México. México.

11. Peralta, O. y M. Ossadon

1951. Técnica y valor semiológico de la biopsia hepática por punción. *Rev. méd- Chile.* LXXIX(7):433-439.

12. Popper, H. y M. Franklin

1948. Diagnosis of hepatitis by histologic and functional laboratory methods. *Jour, Am. med. Ass.* 137(3):230-234.

13. Raby, K

1944. Complications and dangers of liver biopsy. *Nord. med.* 24:2161.

14. Silverman, I.

1938. A new biopsy needle. *Am. Jour. Surg.* 40:671.

15. Terrophyr, S. & I. Silverman

1941. The importance of biopsy in tumor diagnosis. *Radiology.* 36:57.

16. Tripoli, C. y D. Fader

1941. The differential diagnosis of certain diseases of liver by means of punch biopsy. *Am. Jour. clin. Path.* 11:516.

17. Watson, C. J.

1948. Abstract of discussion. *Jour, Am. med. Ass.* 137(3):232-243.

Rev. Biol. Trop. 2(2):199-216

Carcinoma of the breast occurring during pregnancy*

by

Ettore De Girolami** and Federico Faerron

(Received for publication October 29, 1954)

The rapid development of cancer of the breast during pregnancy has been studied by several authors. The number of cases studied by each was small; the incidence of cancer of the breast in relation to that in non-pregnant women was consistently low. Also the prognosis was in each instance reserved in spite of certain optimism in a few authors. We may consider some bibliographical data on the incidence and evolution of carcinoma of the breast occurring during pregnancy.

AHUMADA and NOGUES (2) have one single case in 350 operations, a 24 year old woman five months pregnant, with anaplastic carcinoma grade III which evolved rapidly; death occurred seven months later (incidence 0.28%).

ZUKERMANN (10) states that out of 2806 cases of mammary cancer operated on through 25 years of practice, only 4 were associated with pregnancy; the proportion here is 1:701 (0.14%) to the incidence of breast cancer in non pregnant women.

MACLELLAN (6) observed 12 deaths in 14 cases of cancer of the breast occurring during pregnancy.

ADAIR (1) divided the patients with carcinoma of the breast occurring during pregnancy into three classes, namely:

1) Patients who had previously been operated on for cancer of the breast and who subsequently became pregnant.

* From Tumors Clinic of the Hospital "San Juan de Dios" San José, Costa Rica.

** Department of Histology of the University of Costa Rica.

The authors wish to express their appreciation to Dr. R. Lucas Rodríguez for reviewing the manuscript.

2) Patients whose breast cancer was discovered during the lactation period.

3) Patients whose breast cancer was discovered during the nine months of pregnancy.

Out of 59 patients with operable breast cancer who developed the disease during the nine months of pregnancy, or who having previously been operated on for breast cancer, subsequently became pregnant, 34 (57.6%) survived a five year period following mastectomy. Of 23 in this group who were *aborted,* 16 or *69.6 per cent* survived five years; while of 26 who were *not* aborted, 11, or *44 per cent,* survived the five years.

CHEEK's (5) survey of current opinions concerning carcinoma of the breast occurring during pregnancy is very interesting. A total of 151 cases ocurring during pregnancy had been seen by a group of 43 competent physicians. After five years, only 8 cases (5.3 per cent) had survived. According to CHEEK, this suggests that mammary cancer in pregnant women is an uncommon disease and that prognosis in this class of patients is rather poor.

Having some interest in this problem, we have considered the 74 cases of mammary cancer which have been observed to date in the Tumor Clinic of the Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica, which was opened for public service just three years ago. Within that group of 74 cases we found two patients who developed breast cancer during pregnancy. We had knowledge of a third, but were unable to follow it as it was a private case. Thus we can report first of all a statistical incidence of 3 cases of mammary cancer during pregnancy out of 74 cases of breast cancer, incidence 4.05 per cent during three years of practice.

CASE REPORTS

CASE 1 — C. A. — A 32-year-old woman, of Desamparados, married; was admitted to the hospital on May 13, 1952.

Family history:

parents healthy, no history of cancer in family.

Developmental history:

normal birth, psycho-somatic development normal. Teeth normal.

Gynecological history:

menarche at age 14, menstrual cycle normal. Deliveries 9, normal.

Past medical history:

suffered from measles, whooping cough, amoebic dysentery, ascaridiasis.

Social history:

does not smoke or drink liquor.

Present illness:

patient states that about five months ago tumor appeared in the right breast, very hard and painful at times. At the time patient consulted tumor clinic, she was six months pregnant.

Physical examination of patient:

general condition	—	good
temperature	—	no fever, pulse 90 per minute, respirations 22 per minute, blood pressure 120/60
head and neck	—	nothing of importance
respiratory	—	nothing abnormal
cardiovascular system	—	cardiac sounds well defined and of normal rhythm
digestive system	—	distended abdomen and uterine development compatible with six months pregnancy
genito-urinary system	—	no menstruation for 6 months.

Laboratory examination:

May 14, 1952 stool examination: *Ascaris lumbricoides.*

May 14, 1952 coagulation time 5 min. 30 sec; bleeding time 1 min. 30 sec. Rh positive.

May 15, 1952 hemoglobin 90%; red cells 3.660.000; white cells 6.840; formula N. 57% E. 5% Stab. 5% L. 30% M. 3%.

May 26, 1952 total urea 15 mg./100.

June 5, 1952 blood group O (international IV).

June 24, 1952 hemoglobin 8.5 gm. erythrocytes 2.520.000.

Description of the lesion:

May 7, 1952. Situated in the upper internal quadrant of right breast, there was a tumor mass measuring 6 by 4 centimenters of semi-hard consistency, not adherent to the skin, but partially adherent to the underlying tissue. The nipple was retracted but no secretion of any kind could be obtained on pressure. Orange-peel surface phenomenon noticeable. The examination of axilla showed a small lymph node in its apex which was hard in consistency and which problably represented neoplastic invasion. Left breast and axilla completely normal.

Tentative diagnosis:

possible carcinoma of the right breast, with axillary metastasis, operable and complicating pregnancy. In view of clinical diagnosis an aspiration biopsy was made, which has been reported upon by the Department of Pathology (Biopsy N° 28. 345) on May 14, 1952, as follows: "Frotis as well as section are suspected of malignancy, but there is not enough cytological material for a diagnosis. Suggest repetition".

On May 23, 1952 a radiographic examination of lung and thorax was reported as without evidence of metastatic lesion in either lungs or ribs.

Disposition:

upon study of the case it was decided to proceed with a radical mastectomy, followed by interruption of pregnancy.

Treatment completed;

June 4, 1952. Patient submitted to a radical mastectomy. The pathological report of the specimen (Biopsy N° 28. 681) on June 11, 1952 was as follows: "Large, diffused carcinoma of 10 by 10 centimeters in diameter, infiltrating the adipose tissue. Only one small hyperplastic nodule was found in the axillar region. Microscopically carcinoma very anaplastic and active. Histologically grade IV" (Fig. 1).

Post-operative recovery was perfectly normal and on June 21, 1952 patient was sent to the maternity service On July 15, 1952 patient was subjected to a Caesarean section with good post-operative result and a perfectly healthy baby. A bilateral oophorectomy was performed as a prophylactic measure. Patient left hospital on July 23, 1952 in good general health.

Follow-up of case:

this patient was under the subsequent care of the tumor out-patient department of the hospital.

Follow-up notes:

August 28, 1952. No evidence of disease.

Sept. 20, 1952. No evidence of disease.

October 18, 1952. Mass over the right clavicle covered by reddened infiltrated skin undoubtedly representing recurrence of carcinoma. The patient also complains of sharp pains in the lumbar region suggesting metastasis. Patient reentered hospital on October 28, 1952 in rather precarious general health. An X-ray of thorax and lungs was ordered on October 29 which showed no signs of metastasis to the lung parenchyma. X-ray therapy of the metastatic area over the right clavicle was started on October 30. Ten applications of 200 reach were administered over a field of 8 x 10 cm. of 250 K V. 1.5 Cu, 50 cm. T. S. D.

Patient was seen again on November 10, 1952, and she showed a recurrent area adjacent to the one previously noted over the sternoclavicular articulation. The new mass extended toward the left breast. Ten X-ray applications were ordered in that area, with the same above mentioned factors.

November 20, 1952: X-ray plate of the pelvis was ordered which showed: "Multiple metastatic lesions of the entire pelvis" (Fig. 2).

General health declined rapidly and the patient left the hospital for her home with only palliative treatment. Patient died in February 1953, 10 months after she was first seen in the clinic.

CASE 2—I. A. J.—A 30-year-old woman, of Puriscal, married; was admitted to the hospital on June 3, 1953.

Family history:

parents healthy. History of T B. in family but none of cancer.

Developmental history:

normal birth, psycho-somatic development normal. Teeth normal.

Gynecological history:

menarche at age 14, menstrual cycle normal. Deliveries 2, normal.

Past medical history:

suffered from measles, mumps, acute articular rheumatism. In August 1945 patient was hospitalized in San Juan de Dios in the department of ophthalmology for iridocyclitis. At this time the analysis of the stool was positive for: *Ancylostoma duodenale, Trichuris trichiura, Strongyloides stercoralis.* Wasserman and Kahn test negative.

Social history:

does not smoke or drink liquor.

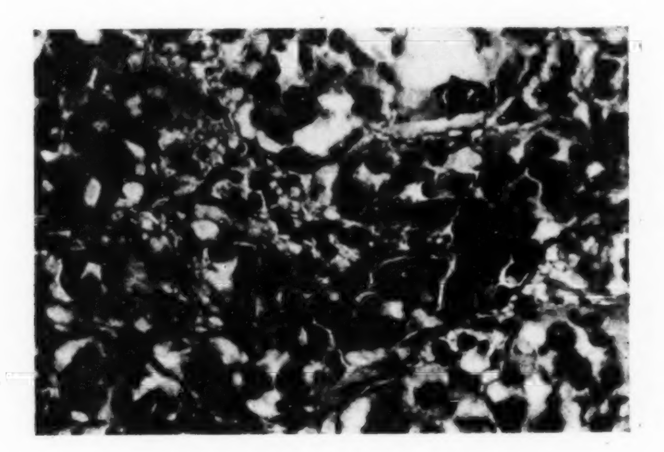


Fig. 1: Histological picture of the carcinoma of Case I × 450

Fig. 2: Radiography of pelvis, Case I. The arrows indicate metastatic lesions.

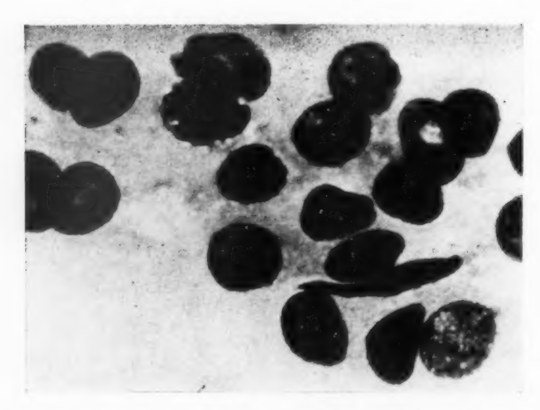


Fig. 3: Aspiration biopsy. Case II. Note polymorphism variation in size and increase in granulosity of the nuclei; and increase in size and number of nucleoli. All cells lack cytoplasm. × 900.

Fig. 4: Case II, the day before delivery *(left)*.

Fig. 5: Detail of Fig. 4. Note slight, physiologic, hypertrophy of the right breast in contrast with pathologic enlargement of left breast (*right*).

Present illness:

three months ago the patient had noticed a very rapid increase in size of the left breast, it had become hard and had assumed a dark reddish color, becoming finally somewhat painful. In the left axilla the patient had noticed a small tumor. At the time of consultation to the tumor clinic she was pregnant, delivery due in about 15 days.

Physical examination of the patient:

general condition	—	good
temperature	—	during the period of hospitalization, irregular pyretic curve, pulse 80 per minute, respiration 20 per minute, blood pressure 120/90
head and neck	—	nothing of importance
respiratory	—	nothing of importance
cardiovascular system	—	cardiac sounds well defined and of normal rhythm
digestive system	—	distended abdomen of nine months of pregnancy
liver and spleen	—	not palpable
genito-urinary system	—	no menstruation for nine months.

Laboratory analysis:

June 5, 1953	Vdrl negative; urine: a few white cells, many epithelial cells
June 8, 1953	stool analysis: *Trichuris trichiura, Enteromonas.*
June 22, 1953	blood group A (International II)
June 23, 1953	coagulation time 5 minutes
June 24, 1953	urine: no albumen, sugar, nor cylinders; few white cells
June 24, 1953	blood examination: hemoglobin 12 gm. per cent, red cells 3.510.000 white cells 7.040 formula N. 71% Stab. 2% E. 10% L. 16% M. 1%
July 3, 1953	Vdrl and Kahn negative.

Description of lesion:

June 6, 1953. In the left breast occupying the entire upper and lower external quadrants, there was a hard tumor, increasing the size of the breast to about twice its normal size. The skin covering this mass was thickened and of orange peel appearance. There was no retraction of the nipple but because of the tumor it had become erased. The entire skin which covered the breast showed distended veins. The left axilla showed a hard fixed node probably of metastatic origin. The right breast and the right axilla were negative.

Tentative diagnosis:

carcinoma of left breast, advanced, with axillary metastasis and complicating a nine month pregnancy. An aspiration biopsy was made of the tumor mass which was reported upon by the Department of pathology (Biopsy Nº 33.067) as "carcinoma" (Fig. 3).

Disposition:

delivery to be induced as soon as possible in order to decide how to proceed in this case, afterwards. (Figs. 4 and 5).

Development of case:

On june 12, 1953 delivery was induced by means of 1 liter of glucose serum and two ampules of Pitocin. Normal delivery of a healthy girl.

On June 16, patient left the Obstetrical Service and was referred to the Surgical Service.

It was decided to give the woman the benefit of a radical mastectomy. An X-ray picture of the lungs was ordered, which was reported upon on June 16, 1953 as follows: "Accentuation of cardiac pulmonary arc, image of lung stasis". On July 6, 1953 the patient was brought to the operating room for the indicated intervention.

At the time of the operation the surgeons noticed that the scene of the lesion was enormously accentuated, describing it as an immense cancer of the left breast of the inflammatory type with axillar metastasis and great infectious dilatation of vessels of the chest wall and evidence of mediastinal pressure. In view of this, it was decided not to carry out a radical mastectomy and only a bilateral oophorectomy was performed.

The patient was brought to the Tumor Clinic on July 21, 1953 where X-ray therapy of the lesion was ordered. She received palliative therapy on various fields up until the month of September. In September the patient had temperature up to 39°C and complained of pain in the right leg especially upon palpation. The doctor of the service made a possible diagnosis of trombophlebitis. The process stopped rapidly with antibiotic and local treatment. Patient left hospital in September 6 in better condition and was ordered to return to the Tumor Clinic within 15 days. This order was not followed by the patient and on October 20, 1953 we were notified of her death, her husband reporting that in her last days she had complained of severe bone pains. The survival of this case was of four months after the patient was first seen at the Tumor Clinic.

DISCUSSION

OBSERVATIONS ON THE CASES

Both patients were married, young —from 30 to 32 years of age— without family history of cancer. In both the menarche occurred at 14 years of age, menstrual cycle was normal, both were multiparae. No remote pathological history was found having relation to the present illness. The general condition of the patients was good and physical examination brought out no remarkable features. Patient C. A. (Case N° 1) noted an increase in the size of the right breast from the first month of pregnancy. Patient I. A. J. (Case N° 2) reported not noticing the growth of the left breast until the sixth month of pregnancy. Both patients came under observation at the Tumor Clinic three to five months after noting the first manifestations. These facts support AHUMADA and NOGUES's (2) remarks as to early diagnosis of carcinoma of the mammary gland in pregnant women, which becomes very difficult because it is masked from the beginning by the normal turgidity of the gland, and which is recognized only later when axillary metastasis appear.

Probably these patients relate the increase in size of their breasts with their pregnancy and such increase does not alarm them on time. CHEEK

(5) also agreed that the increase in fullness and size of the breast during pregnancy makes the detection of the mass, either by the patient or by the physician, much more difficult, so that in general the tumor at the time of its discovery is already in an advanced state.

Both cases have evident clinical signs of mammary carcinoma with homolateral axillary metastasis. In the first case, the tumor occupied the upper internal quadrant of the right breast; in the second, the tumor occupied the whole upper and lower external quadrants of the left breast. In our department, aspiration biopsy of mammary tumors is customary on the day before operation, as a means of diagnostic certainty. However, patient C. A. was operated on for radical mastectomy 15 days after having obtained the cyto-pathological results of the aspiration biopsy of the lesion, and 40 days later she underwent a Caesarean operation when pregnancy was 8½ months old, thus respecting foetal viability. Prophylactic bilateral oophorectomy was carried out concurrently. Patient I. A. J., on the other hand, in spite of the recommendation from the Tumor Clinic, underwent only aspiration biopsy with the purpose of diagnostic certainty. In the operating room surgical intervention was thought inconvenient, and only a prophylactic bilateral oophorectomy was performed.

We do not think that, in Case Nº 1, the time lapse between the cyto-pathological diagnosis and radical mastectomy had any relation to the prognosis of the disease. In the second case, it is interesting to note that, in the period between June 16 and July 6, the clinical aspect of the lesion showed a remarkable change, to the point of changing definitively the surgeons' opinion as to operating.

Evidently, the name of carcinomatous mastitis, given by some authors to mammary cancer evolving during pregnancy, is justified to a certain point, considering the inflammatory phenomena which usually accompany the carcinoma. In fact, there is present only a carcinoma of remarkable malignancy with a marked inflammatory reaction.

Macroscopic examination of the patient's ovaries in the second case showed haemorrhagic petechiae and multiple cysts (Figs. 6 and 7) which histological examination showed to be follicular cysts (Figs. 8 and 9).

In both cases the evolution was exceedingly malignant. Three months after delivery, patient C. A. showed diffuse infiltration and reddening of the zone above the homolateral sterno-clavicular articulation (note that the primary lesion affected the upper internal quadrant of the right breast) and a month later the infiltration had spread towards the left breast with multiple bone metastases throughout the pelvis (Fig. 2). She died 7 months after delivery.

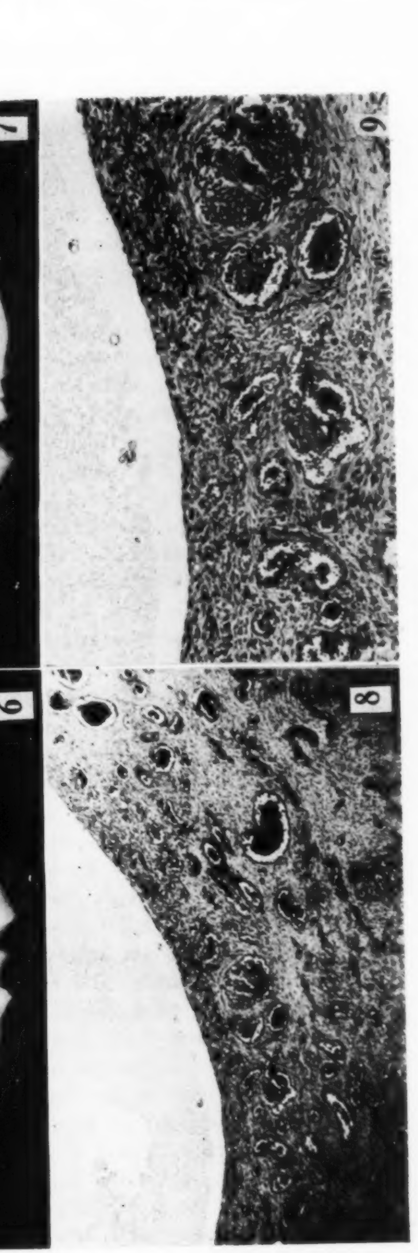
Patient I. A. J. had practically no benefit from oophorectomy, and only temporary relief with Roentgen therapy. She died 3 months after delivery. It is evident that the patient who underwent operation lived 4 months longer than the one who didn't; but the fact remains that the latter arrived at the Clinic wih a more advanced clinical picture.

Fig. 6: Case II. Left ovary, surface view. Note heamorrhagic petechiae particulary on the left, and small dark areas corresponding to follicular cysts.

Fig. 7: The same as in Fig. 6; sagittal section. Note dark areas corresponding to follicular cysts, one of which is clearly shown in section (upper right).

Fig. 8: Histological section of the wall of the follicular cyst shown in Fig. 7. × 40.

Fig. 9: Detail of Fig. 8. Cyst wall is formed by elements of theca interna. Note conspicuous vessels dilated and abnormally abundant. × 100.


9
8

THE MALIGNANCY OF THE ILLNESS

Having observed the evolution of the two cases under consideration, we may now discuss the probable causes which may influence the unfavorable prognosis of cancer of the breast developing during pregnancy.

1.—During pregnancy, the mammary gland undergoes extensive modifications, and its microscopic structure differs greatly from the inactive gland's. Connective tissue, previously abundant, is reduced to thin zones which enclose voluminous lobes formed by ducts and alveoli in the process of secretion. It is equally noteworthy that estrogens in post-menopausic cases and androgens in pre-menopausic cases of mammary carcinoma determine the histologic modification of the neoplastic mammary tissue, favoring proliferation of the connective tissue component which presses upon the malignant cell clusters and retards karyokinesis in them (8).

In the case of mammary carcinoma during pregnancy we find a completely different histologic picture. After an early period during which ovarian hormonal influences predominated, a second stage ensues during which the placenta contributes considerable quantities of estrogenic and luteinizing hormones. BECH (3) also affirms that estrin and progesterone are secreted by the placenta and easily enter the blood stream. It is known that estrogens stimulate the development of mammary ducts during pregnancy and that progesterone reactivates the formation of glandular acini.

We have no knowledge of the etiology of such new growth, but we can understand the high malignancy of mammary carcinoma developed during pregnancy. Malignant cells develop in an environment poor in connective tissue, which favors their proliferation, and are under the hormonal stimuli which affect them also as well as the benign cells. According to RONDONI (9) estrogens are not true cancerogenous substances comparable to polycyclic aromatic hydrocarbons, but they act as activating substances in the growth and development of the tissues of the genitalia and breasts. Our assumption is confirmed by the beneficial results obtained by ADAIR (1) after 5 years of treatement in a group of 23 patients in whom abortion had been established.

On the other hand, we don't think that oophorectomy is advisable in cases like ours, when pregnancy is allowed to continue to full term in order to save the life of the foetus. In such cases, placental hormones are so important, that those of the ovary are secondary. BECK (3) mentions that bilateral oophorectomy may not be followed by abortion if the operation is carried out after the first trimester of pregnancy. This fact confirms the enormous importance of placental hormones. Besides, after the oophorectomy, there is a modification in the cytological picture of the hypophyseal elements and a relative modification within the framework of the endocrine correlation.

BURT and CASTLEMAN (4) give the following results in relation to some histological effects of estrogens and castration on the anterior pituitary in women with carcinoma of the breast (Table 1).

TABLE 1

Differential counts on anterior pituitary

Type of patients	NB	SGB	Ac	Chr	HA
PM	10.5	5.5	33.4	49.7	0.9
CB	15.3	6.2	37.1	36.6	4.8
E	21.0	4.9	38.7	33.8	1.6
C	14.1	4.8	29.2	46.8	5.1
CE	4.7	1.8	56.1	35.9	1.5

NB: normal basophils
SGB: sparsely granulated basophils
Ac: acidophils
Chr: chromophobes
HA: hypertrophic amphophils
PM: postmenopausal women who had died rapidly and who had no history of cancer or endocrine disorder.
CB: women with a history of carcinoma of the breast.
E: women with a history of carcinoma of the breast treated with estrogens.
C: women with a history of carcinoma of the breast treated by castration; no hormone therapy.
CE: women with a history of carcinoma of the breast who received estrogens following castration.

According to BURT and CASTLEMAN, in postmenopausal women with carcinoma of the breast who were not subjected to hormonal manipulation, the normally granulated basophils and the hypertrophic amphophils in the anterior pituitary are significantly increased as compared with women with no history of carcinoma. This type of abnormality is not pathognomonic of carcinoma of the breast but does suggest some type of adrenal overactivity. Also as may be seen in Table I, the number of hypertrophic amphophils in the anterior pituitary is significantly increased in women with a history of mammary carcinoma treated by castration without hormone therapy as compared to women with no history of carcinoma.

Hypertrophic amphophils are regarded by MELLGREN (7) as pathognomonic of adrenal activity.

Therefore, and because of a law of endocrine compensation in the human organism, oophorectomy in a latter period would not have the desired results

because of the increase in steroid production in the suprarenals. On the other hand, we consider castration justified in relatively young women who are operated on for breast cancer and who might become pregnant a second time. In this case, to the estrogen stimulus provided by the ovary is added the risk of the eventual placental endocrine stimulus, which we think should be avoided.

2.—During pregnancy, blood supply increases in the mammary glands. It is known that blood supply varies with activity, being much greater in an active gland than in an inactive or involuted one. Besides, estrogens have a vaso-dilatory effect. In ordinary mammary carcinoma, metastasis usually take place along lymphatic vessels to homolateral axillary ganglia, and bone metastasis are usually late. In breast carcinoma during pregnancy, on the contrary, metastasis along blood vessels are facilitated by the obvious increase of vascularization. With regard to our patients, in the first case, three months after delivery there were diffuse reddening and infiltration of the zone above the homolateral sterno-clavicular articulation, and one month later there were already multiple bone metastasis thoughout the pelvis (Fig. 2) In Case Nº 2 (Figs. 4 and 5) the increase in vascularization was the cause for the change of the clinical picture in a relatively short time, forcing the surgeons to discard definitively the possibility of operating. Radiological control was impossible in this case, as the patient did not return to the Tumor Clinic for treatment; but her husband reported that in her last days she had complained of severe pains in her bones (probable bone metastasis?).

3.—The cause for the presence of haemorrhagic petechiae and multiple follicular cysts in the ovaries of patient I. A. J. was not determined. It would be interesting to note if other authors with access to a greater number of cases should study this anomaly and decide whether this is to be considered as an isolated occurrence or whether this is the usual picture in such patients. We could not find the histological specimen of the ovary of the patient C. A.; we were forced, therefore, to leave the point *sub judice*.

4.—The problem remains that of early diagnosis of the tumor, which, as already pointed out, is masked by the clinical picture of mammary gravidic hypertrophy and may go unnoticed by the patient and the physician.

SUMMARY

1.—Seventy-four cases of breast cancer have been observed in the Tumor Clinic of Hospital San Juan de Dios, in San José, Costa Rica. Two of these were cases of mammary carcinoma occuring during pregnancy. Including one other private case, such cases form only 4.05 *per cent* of the total incidence of breast carcinoma.

The authors present the clinical history of two patients, and offer some considerations on the development of the clinical picture and the palliative treatment given.

2.—The malignancy of gestational mammary carcinoma is considered by the authors as due in part to:

a) the normal histological modification of the mammary glands during pregnancy, favoring karyokinesis of neoplastic elements;

b) the effect of the hormonal component formed by ovarian and placental hormones, the latter being especially important. The fact that patients are usually relatively young, in full hormonal activity, is also significant in this respect;

c) the increase in blood supply of the breast during pregnancy, increasing the possibility of circulatory metastasis as is shown by the frequency of bone metastasis at an early date. The increased blood supply, besides, constitutes a greater *pabulum vitæ* for malignant cells;

d) the difficulty of early diagnosis of the tumor, the latter being masked by the natural increase in the turgidity of the breast and to the disregard of the observed changes by the patient, who relates them to her pregnant condition.

3.—In the light of BURT and CASTLEMAN's report of pituitary cytological modifications in breast cancer patients, the authors consider oophorectomy of little value as a palliative treatment in cases of mammary carcinoma ocurring during pregnancy, because of the increased production of estrogens by the suprarenals caused by a corticohypophysiary compensatory stimulus. On the other hand, oophorectomy is considered advisable in cases of mammary carcinoma ocurring in young premenopausic women, in order to eliminate the danger of placental endocrine stimulation in the event of pregnancy after mastectomy.

4.—The presence of multiple follicular cysts in the ovaries of one patient suggests the need of further investigation of this condition, its occurence and significance in cases of mammary carcinoma in general and particulary in gestational cases.

RESUMEN

1.—En la Clínica de Tumores del Hospital San Juan de Dios de Costa Rica se han presentado 74 casos de carcinoma mamario de los cuales dos se desarrollaron durante el embarazo. Considerando también un caso privado, la frecuencia del carcinoma de la mama durante el embarazo, en el presente estudio es del *4,05 por ciento.*

Los AA. presentan la historia clínica de dos pacientes y hacen algunas consideraciones sobre el desarrollo de la enfermedad y su tratamiento.

2.—La malignidad del carcinoma de la mama que se presenta durante el embarazo según los AA. parece ser debida a los siguientes factores:

a) durante el embarazo las glándulas mamarias sufren una modificación histológica del parénquima que favorece las carioquinesis de las células malignas.

b) las hormonas producidas por los ovarios y la placenta tienen una especial importancia, por sus estímulos sobre la proliferación celular, en la malignidad del cuadro clínico. Si además se considera que se trata de pacientes jóvenes en el máximo de su actividad hormonal, este factor es todavía más significativo.

c) el aumento de la vascularización en la mama de una embarazada puede facilitar las metástasis por vía sanguínea, razón esta de la gran frecuencia de metástasis óseas en período temprano. Además es probable que el aumento de la circulación favorezca la alimentación de las células malignas.

d) la dificultad de un diagnóstico precoz, enmascarado por la turgidez fisiológica de la mama en el período de embarazo, es un factor importante, postergando la paciente su primera consulta médica.

3.—Los AA. consideran la ooferectomía un tratamiento apenas paliativo en los casos de carcinoma de la mama que se presenta durante el embarazo, porque, en esas condiciones, la hipófisis estimula las suprarrenales a una producción supletoria de estrógenos. Al contrario es aconsejable la ooferectomía cuando el carcinoma mamario se presenta en mujeres jóvenes para eliminar el peligro de un estímulo endocrino ovárico y placentar debido a un eventual embarazo posterior.

4.—Se aconseja hacer una investigación de los ovarios de pacientes portadoras de carcinoma mamario en embarazo, habiéndose encontrado en un caso presencia de múltiples quistes foliculínicos.

RIASSUNTO

Gli AA. considerano due casi di carcinoma della mammella che si svilupparono durante la gravidanza. Aggiungendo un terzo caso privato non studiato la frequenza é del *4.05 per cento* su un totale di 74 casi di carcinoma del seno trattati nella "Clínica Tumores del Hospital San Juan de Dios" di San José (Costa Rica).

Gli AA. credono che la causa della altissima malignitá del carcinoma del seno durante la gravidanza sia dovuta ai seguenti fattori:

a) Durante la gravidanza aumenta il parenchima delle ghiandole mammarie, diminuisce lo stroma e si favorisce la cariocinesi delle cellule maligne.

b) Lo stimolo cellulare dovuto agli ormoni prodotti dalle ovaie e dalla placenta é giá noto, a questo si aggiunge il fatto che si tratta di donne quasi sempre giovani nel massimo della loro attivitá ormonale.

c) L'aumento della vascolarizzazione nel seno gravidico sembra poter facilitare le metastasi per via sanguinea e spiegarci la frequenza delle metastasi ossee anzitempo, inoltre l'aumento della vascolarizzazione potrebbe essere un miglior *pabulum* per le cellule maligne.

d) La diagnosi precoce, maschèrata dal turgore fisiologico del seno gravidico, é quasi sembre impossibile e la paziente consulta il medico quando giá la malattia ha progredito.

Si considera la ooferectomia un tratamento paliativo nei casi dichiarati di carcinoma del seno in gravidanza, mentre invece si consiglia in pazienti giovani mastectomizzate per carcinoma del seno con il fine di impedire una futura gravidanza e di conseguenza futuri stimoli ormonali ovarici e placentari.

La presenza di cisti follicoliniche nelle ovaia di uno dei casi considerati apre la possibilitá di un ulteriore studio delle ovaia di pazienti portatrici di carcinoma della mammella durante la gravidanza.

REFERENCES

1. Adair, F. E.

1953. Cancer of the breast. *Surg. Clin. N. Amer.* 33(2):313-327.

2 Ahumada, J. C. & A. E. Nogués

1952. Problemas que plantea el embarazo que evoluciona con un carcinoma ma mario o después de la operación radical. *Obstet. Ginec. Lat. Amer.* 10(1-2): 30-36.

3. Beck, A. C.

1947. *Práctica de Obstetricia.* Trad. IV ed. for Alvarez Bravo A. XV+887 pp. La prensa médica mexicana. México.

4. Burt, Agnes S. & B. Castleman

1953. Some histological effects of estrogens and castration on the anterior pituitary in women with carcinoma of the breast. *Cancer,* 6(2):236-247.

5. Cheek, H. J.

1953. Survey of current opinions concerning carcinoma of the breast occurring during pregnancy. *A. M. A. Arch. Surg.* 66:664-672.

6. MAC LELLAN, P. G. cit. AHUMADA (2)

7 MELLGREN, J.
1945. The anterior pituitary in hyperfunction of the adrenal cortex; an anatomical study with special reference to Syndroma Morgagni and notes on prostatic hypertrophy. *Acta path. microbiol, scand.* 22(suppl. 60):1-177.

8. PRUDENTE, A.
1950. Los andrógenos en la profilaxis y tratamiento postoperatorio del cáncer del seno. *Ciba Clinical Symposia* 2(9):reprint pp.15.

9 RONDONI, P.
1945. *Elementi di biochimica.* V. ed., vol. II, VII+493-1442 pp. Unione tipografico editrice torinese. Torino.

10. ZUCKERMANN, C.
1951. Cáncer mamario y embarazo. *Rev. Mex. Cirug.* 19(12):363-367.

Rev. Biol. Trop. 2(2):217-230

Tumores subungueales

por

Ettore De Girolami* y Federico Faerron**

(Recibido para su publicación el 26 de Noviembre de 1954)

Recientemente se han presentado a la consulta de oncología algunos pacientes con tumores benignos y malignos subungueales.

Como estos casos no son muy frecuentes y exigen un diagnóstico correcto inmediato, por sus peligrosas consecuencias, nos hemos permitido hacer el presente estudio.

La literatura médica al respecto no es muy extensa. El primer caso de tumor melanótico subungueal, fue descrito en 1886 por JONATHAN HUTCHINSON (3) y fue llamado "panadizo melanótico" para diferenciarlo del común panadizo inflamatorio. Posteriormente otros A.A. describieron con los nombres de "Melanosarcoma", "Melanocarcinoma", "Melanoblastoma", lesiones pigmentadas subungueales. En 1930 JAFFÉ (4) describe unos casos y hace una primera diferenciación entre tumores benignos y malignos subungueales y entre melanoblastomas y epiteliomas pigmentados. En 1943 BICKEL *et al.* (1) presentan una casuística de 155 pacientes portadores de tumores malignos melanóticos de las extremidades en un período de 24 años en la Clínica Mayo. En esta estadística prevalecen los tumores cutáneos de las extremidades. En 1948 CINTRACT (2) hace un análisis minucioso del tumor maligno melanótico subungueal, describiendo la evolución de la enfermedad. Igualmente MARTINO (5) presenta un caso de melanoma subungueal considerando su alta malignidad, su causa traumática y su escasa frecuencia. No nos fue posible, a excepción de los pocos datos que nos da JAFFÉ (4), encontrar bibliografías de tumores benignos subungueales.

---

* Cátedra de Histología de la Universidad de Costa Rica y Departamento de la lucha contra el cáncer en Costa Rica.

** Departamento de la lucha contra el cáncer en Costa Rica.

Los melanomas subungueales a menudo están enmascarados por síntomas insignificantes y el médico debe siempre considerar esta posibilidad cuando se encuentra delante de lesiones de las uñas, especialmente de las de los pies. Algunas veces su primer síntoma es una pequeña masa córnea, una pequeña equimosis o una manchita pigmentada subungueal. Un signo primitivo que se considera patognomónico, es la presencia de una pequeña zona hiperpigmentada parecida a una estría de carbón que aparece inicialmente en el eponiquio (Fig. 1)

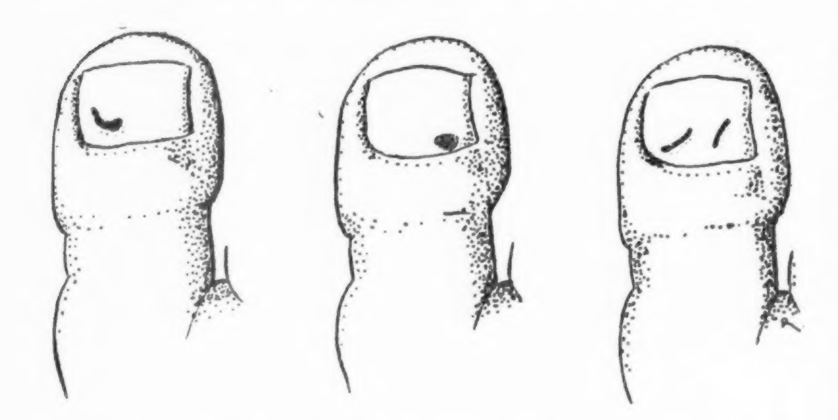


Fig. 1: Como se presentan inicialmente las éreas hiperpigmentadas (*estría de carbón*) en los tumores malignos melanóticos.

Muchas veces la lesión se localiza en el tejido suave (dermis del lecho ungueal) dándose a conocer más tarde cuando la uña se presenta ulcerada. Otras veces los melanomas subungueales aparecen como un simple tejido de granulación que elevan la uña y con una área pigmentada.

Los tumores benignos no siempre son fácilmente distinguibles de los malignos. JAFFÉ (4) sostiene que para distinguir los melanoblastomas de los granulomas es de gran importancia la presencia de pequeñas áreas pigmentadas preferentemente a lo largo de la raíz de la uña y sostiene que esta pigmentación a veces se hace visible sólo con un examen minucioso mediante una lupa.

CASUISTICA

CASO Nº 1

J. S. T. — Paciente de sexo femenino, 17 años de edad, soltera, vecina de Curridabat. (Prov. de San José). Calzada. Fue admitida en el Hospital San Juan de Dios el día 16 de febrero de 1953.

Historia familiar: nada de particular.

Enfermedades anteriores: sarampión y tosferina.

Enfermedad actual: la paciente refiere que hace algunos meses recibió un golpe en las falanges II y III del primer dedo del pie izquierdo; desde hace dos meses se le ha formado en el mismo lugar una tumoración que sangra con facilidad y continúa creciendo sin dolor.

Descripción de la lesión: inmediatamente debajo de la uña del primer dedo del pie izquierdo se presenta una tumoración lisa, con el centro enrojecido, ulcerado y pigmentado, cubierta de grano que sangra con gran facilidad y que no es dolorosa. Esta tumoración levanta la uña completamente y mide más o menos un centímetro de diámetro

Diagnóstico provisional: 1º Melanoma — 2º Granuloma piógeno.

Disposición: Se toma biopsia.

Tratamiento: el resultado de la Biopsia Nº 32804 fue de "Osteocondrofibroma" por lo cual se procede a la desarticulación interfalangeana del dedo primero del pie izquierdo.

En los sucesivos controles post-operatorios la paciente presenta una buena cicatrización sin nuevas alteraciones locales.

Caso Nº 2

S. M. V. — Paciente de sexo masculino de 24 años de edad, casado, vecino de Puriscal (Prov. de San José). Calzado. Fue admitido en el Hospital San Juan de Dios el 17 de septiembre de 1953.

Historia familiar: nada de particular.

Enfermedades anteriores: no recuerda.

Enfermedad actual: presenta desde hace un mes una tumoración en la primera falange del primer dedo del pie izquierdo. No recuerda haber recibido golpes en la región enferma.

Descripción del tumor: el dedo primero del pie izquierdo, en su tercio distal, presenta una tumoración indolora proliferante y granulosa de consistencia suave y una superficie con una área de necrosis. Esta tumoración penetra en el tejido subcutáneo hasta el hueso.

No hay adenopatía regional ni distal.

Diagnóstico provisional: granuloma piógeno; eliminar posibilidad de degeneración epiteliomatosa.

Disposición: se toma biopsia y se ordena radiografía de la falange del primer dedo del pie izquierdo.

Tratamiento: el resultado de la Biopsia Nº 33591 fue de "Granuloma piógeno" la radiografía presenta: "Destrucción de tejido óseo de la cabeza de la articulación". El paciente se somete a amputación de la III falange del primer dedo del pie izquierdo. En los sucesivos controles postoperatorios la cicatrización es normal sin evidencia de nueva enfermedad local.

Caso Nº 3

M. R. R. — Paciente de sexo femenino de 8 años de edad, vecina de San José Calzada. Fue admitida al Hospital San Juan de Dios el 11 de febrero de 1954.

Historia familiar: todos sanos.

Enfermedades anteriores: tosferina y sarampión.

Enfermedad actual: hace cerca de un año ha notado una tumoración dolorosa debajo de la uña del tercero dado del pie izquierdo.

Descripción de la lesión: debajo de la uña del tercer dedo del pie izquierdo se presenta una tumoración redonda, aparentemente quística, endurecida.

Diagnóstico provisional: tumor de células gigantes.

Disposición: resección de la tumoración.

Tratamiento: se practicó la desarticulación de la falangeta del III dedo del pie izquierdo. El resultado de la pieza operatoria fue de: Biopsia N° 37043 "Exostosis" En los sucesivos contıoles postoperatorios la paciente no presenta nuevas alteraciones loca'es.

CASO N° 4

M. B. C. — Paciente de sexo femenino de 36 años de edad, casada, vecina de Cartago. Calzada. Fue admitida al Hospital San Juan de Dios el 2 de Marzo de 1954.

Historia familiar: todos sanos.

Enfermedades anteriores: no recuerda.

Enfermedad actual: hace ocho meses tiene una tumoración bajo la uña del primer dedo del pie derecho que le ha aumentado de tamaño, le supura y le duele.

Descripción de la lesión: en el primer dedo del pie derecho y ocupando casi todo el lecho ungueal se aprecia una lesión tumoral que ha ulcerado dicha zona destruyendo también la uña, es pigmentada, ligeramente dolorosa y su contorno duro así como también su parte central (Figs. 2 y 3).

Fig. 2: Visión lateral de la lesión. Se nota en la parte inferior de la uña una área pigmentada en una zona destruida.

Fig. 3: El mismo cuadro anterior visto de arriba. Nótase la masa central protundente.

(Fotos A. Esquivel)

Diagnóstico provisional: 1° Melanoma subungueal — 2° Osteoma.

Disposición: excisión amplia, se le ordena radiografía.

Fig. 4: Presencia en la falangeta del primer dedo de una reacción osteogénica que fue interpretada por el radiólogo como osteoma.

Tratamiento. El resultado de la radiografía fue de "Osteoma de la última falange del primer dedo del pie derecho" (Fig. 4) por lo cual se procedió a la excisión del tumor. El resultado histológico de la pieza operatoria fue de "Queratosis" Biopsia Nº 37660.

En los sucesivos controles postoperatorios la paciente sigue en buenas condiciones locales y generales.

Caso Nº 5

M. G. L. — Paciente de sexo femenino de 15 años de edad, vecina de San José. Calzada. Admitida en el Hospital San Juan de Dios el 25 de febrero de 1954.

Historia familiar: todos sanos.

Enfermedades anteriores: no recuerda.

Enfermedad actual: hace un año le salió en la región de la falange distal del primer dedo del pie derecho una tumoración que le va aumentando de tamaño, dolorosa y sangrante.

Fig. 5: La uña del quinto dedo ha caído y su tamaño ha aumentado dos veces (*abajo*).

Fig. 6: El mismo caso de la figura anterior visto desde la planta del pie. Se nota una masa vegetante ulcerada y melanótica (*derecha*).

(Fotos A. Esquivel)

Descripción de la lesión: en el dedo primero del pie derecho se aprecia una masa tumoral que ha levantado la uña y ha ulcerado la piel, sangra con facilidad.

Diagnóstico provisional: 1º Osteoma — 2º Granuloma piógeno.

Disposición: Radiografía y excisión.

Tratamiento: El resultado radiológico fue de "Pequeña exostosis osteogenética en el cuello de la última falange del primer dedo".

Se procedió a la excisión de la falange distal. El resultado de la pieza operatoria fue de "Osteofibroma" Biopsia Nº 37943.

El paciente ha estado en control econtrándose en buenas condiciones.

Caso Nº 6

A. V. V. — Paciente de sexo femenino, 45 años de edad, casada, vecina de Puriscal, (Prov. de San José). Calzada a veces. Fue admitida en el Hospital San Juan de Dios el día 5 de agosto de 1954.

Historia familiar: nada de particular.

Enfermedades anteriores: sarampión.

Enfermedad actual: Hace seis meses la paciente recibió un golpe en la falange distal del quinto dedo del pie derecho. A la semana se le formó una manchita oscura bajo la uña y después una tumoración que le ha ido aumentando de tamaño hasta el presente.

Descripción de la lesión: ocupando todo el dedo pequeño del pie derecho y la base del cuarto dedo del mismo pie se aprecia una lesión tumoral de aspecto vegetante que ha aumentado el volumen del dedo dos veces de su tamaño normal, muy dolorosa y de coloración negrusca; la uña del V dedo se desprendió (Figs. 5 y 6).

Diagnóstico provisional: 1º Melanoma — 2º Epitelioma pigmentado.

Disposición: Se toma biopsia.

Tratamiento: el resultado de la Biopsia Nº 39582 fue de: "Melano-epitelioma". (Fig. 7). Se efectuó una hemitarsectomía del tercero, cuarto y quinto dedo del pie izquierdo con injerto de piel del abdomen, con buen resultado postoperatorio. La paciente continúa en control.

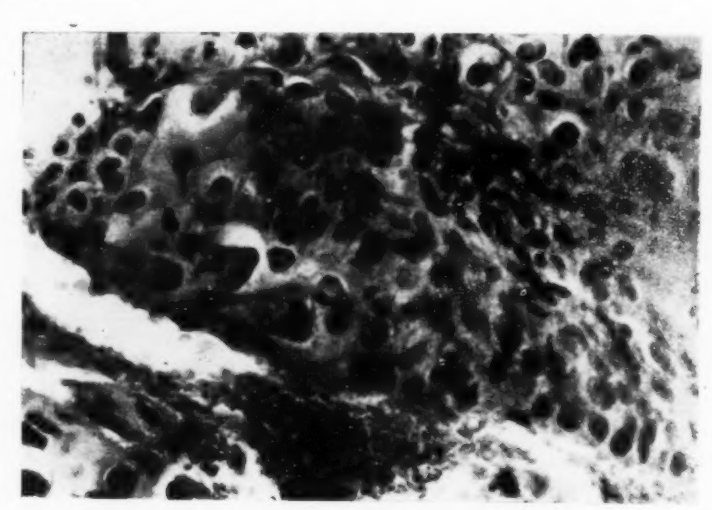
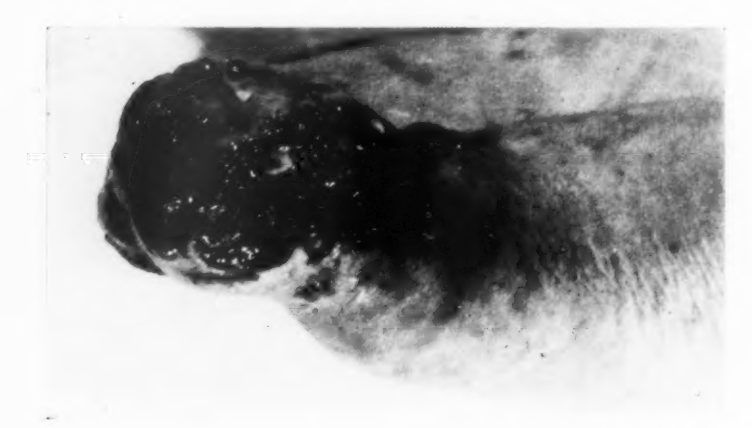


Fig. 7: Presencia de atipía celular. Muchos elementos son gigantes con más de dos nucléolos. En la parte inferior se nota una acumulación de pigmento. 450 ×

Fig. 8: Masa acoliflorada que ocupa todo el primer dedo y que se extiende hasta la base del mismo (*arriba*).

Fig. 9: Visión lateral del mismo dedo de la figura anterior en la cual se nota la presencia del pigmento melánico que va infiltrando el tejido sano (*abajo*).



(Fotos A. Esquivel)

CASO Nº 7

J. V.S.—Paciente de sexo masculino de 67 años de edad, casado, vecino de Alajuelita (Prov. de San José). Descalzo. Fue admitido al Hospital San Juan de Dios el día 14 de setiembre de 1954.

Historia familiar: nada de particular.

Enfermedades anteriores: tosferina, sarampión.

Enfermedad actual: hace dos años ha tenido un pequeño lunar bajo la uña del dedo primero del pie derecho. Después de un tiempo no precisado al paciente se le cayó la uña y le ha ido creciendo una masa carnosa acoliflorada pigmentada con ulceraciones.

Descripción de la lesión: el primer dedo del pie derecho se aprecia actualmente aumentado de un tamaño triple, de aspecto coliflorado, con múltiples ulceraciones que dan salida a un líquido seroso. La lesión se extiende hasta la articulación metacarpofalangea del mismo dedo hasta el primer espacio interdigital donde toma un aspecto circinado y de coloración negrusca, actualmente no es dolorosa (Figs. 8 y 9); se observan también ganglios inguinales muy marcados.

Diagnóstico provisional: Melano-epitelioma del primer dedo del pie derecho.

Disposición: se toma biopsia.

Tratamiento: el resultado de la Biopsia Nº 40.060 fue de "Melanocarcinoma". Se le practicó una desarticulación de los dedos 1, 2, 3, con sección de los metatarsianos con injerto de piel de la región abdominal izquierda, con buen resultado postoperatorio. El paciente sigue en control.

COMENTARIO

Los casos en estudio son siete de los cuales cinco son benignos y dos malignos; haremos las consideraciones de los mismos por separado.

TUMORES BENIGNOS

Todos los pacientes son de poca edad; se encuentran cuatro mujeres (3 solteras, 1 casada) y un varón casado. Las historias familiares y las enfermedades anteriores parecen no tener ninguna relación con la enfermedad en discusión. Todos los pacientes son calzados. Del estudio de la anamnesis presente resulta que sólo el caso primero tiene una historia traumática. La localización de la lesión es en cuatro casos en la uña del primer dedo del pie y en un solo caso en la uña del tercer dedo izquierdo (Cuadro I).

En el primer caso la paciente tuvo un trauma y en el breve período de dos meses se presentó donde el médico el cual notó: tumoración ulcerada bajo la uña, ausencia de dolor y presencia de pigmento. Todos estos datos son los característicos para un diagnóstico de melanoma; además se sospechó un granuloma piógeno como consecuencia infecciosa del trauma, siendo la lesión indolora. El diagnóstico histopatológico de osteocondrofibroma nos hace pensar que probablemente el trauma ha accionado como un factor estimulante de una lesión oculta ya existente. En el caso segundo no se presentó trauma, dolor ni pigmento, la evolución fue muy breve, la consistencia del tumor es suave, el diagnóstico clínico corresponde al histopatológico. Queremos únicamente hacer notar la importancia en todos estos casos de la radiografía porque no sólo nos facilita el diagnóstico sino que también sugiere el tratamiento a seguir.

En el caso tercero la paciente desde hace un año tiene una tumoración dolorosa subungueal; no hubo trauma, ni pigmento. En este caso se pensó en un tumor de células gigantes (*borderline giant cells tumor*) por presentarse la tumoración redonda y aparentemente como un quiste con paredes endurecidas. Sin embargo una radiografía (que no se hizo) nos hubiera podido corregir el diagnóstico y además el período de un año de evolución tal vez era excesivo para el tamaño de la tumoración al tiempo de la consulta médica. El diagnóstico histopatológico de "exostosis" confirma la importancia de la radiografía en todos estos casos.

En el caso cuarto la presencia de pigmento en una área ulcerada periférica de la uña (Figs. 2 y 3) nos hizo dudar se tratara de un melanoma, sin embargo la presencia del dolor, la dureza del tumor y sobre todo el largo período de evolución (8 meses) para una lesión tan pequeña nos hizo sospechar también en un osteoma. La radiografía (Fig. 4) confirmó nuestro segundo diagnóstico. El resultado histopatológico fue de queratosis.

En el quinto caso el período de evolución de la enfermedad fue de un año, no se presentó trauma ni pigmento, pero sí dolor. Se hizo diagnóstico de osteoma, confirmado por la biopsia que reveló osteofibroma.

De los cinco tumores benignos subungueales de distinto tipo que hemos presentado, se desprende que para hacer un diagnóstico correcto (no siempre fácil), hay que tener presentes las siguientes consideraciones:

a) si el período de evolución es largo y la tumoración no se ha desarrollado aún, pero sí se presenta pigmentada, difícilmente se trata de lesión maligna; sin embargo hay que tener presente las fases prodrómicas de los melanomas y es preferible un tratamiento radical inmediato.

b) si hay dolor y falta la pigmentación, con una tumoración pequeña, dura, casi seguramente se trata de lesiones benignas.

c) si no hay dolor ni pigmentación, y la lesión es suave con una evolución de poco tiempo, es lo más probable que se trate de un granuloma piógeno o de otras lesiones benignas subcrónicas.

d) el auxilio de la radiografía es indispensable.

TUMORES MALIGNOS

Se trata de una mujer de 45 años y de un varón de 67 años; ambos de edad avanzada, de acuerdo con lo publicado por CINTRACT (2). Las historias familiares no tienen importancia. Ambos pacientes son descalzos mientras que en los casos benignos todos los pacientes son calzados. Este factor es de gran importancia porque el paciente puede recibir pequeños traumatismos que pueden pasar desapercibidos.

La localización de la lesión es en un caso en la uña del quinto dedo del pie derecho y en el otro en la uña del primer dedo del pie derecho (Cuadro I).

CUADRO I

Relación de los diferentes datos clínicos entre sí y con el resultado histopatológico

Nº casos	Edad		DATOS CLINICOS						Diagnóstico Histopatológico	Nº Biopsia
	Varón	Mujer	Localización	Evolución	Trauma	Dolor	Pigmt.	Diagnóstico		
BENIGNOS										
1	—	17	I dedo pie Izq.	2 meses	Si	No	Si	1º Melanoma - 2º Granuloma piógeno	Osteocondrofibroma	32804
2	24	—	I dedo pie Izq.	1 mes	No	No	No	Granuloma piógeno	Granuloma piógeno	33591
3	—	8	III dedo pie Izq.	1 año	No	Si	No	Tumor células gigantes	Exostosis	37043
4	—	36	I dedo pie Der.	8 meses	No	Si	Si	1º Melanoma - 2º Osteoma	Queratosis	37660
5	—	15	I dedo pie Der.	1 año	No	Si	No	1º Osteoma - 2º Granuloma piógeno	Osteofibroma	37943
MALIGNOS										
6	—	45	V dedo pie Der.	6 meses	Si	No	Si	1º Melanoma - 2º Epitelioma pigmentado	Melanoepitelioma	39582
7	67	—	I dedo pie Der.	2 años	?	No	Si	Melanoepitelioma	Melanocarcinoma	40060

En el caso sexto la paciente hace seis meses tuvo un trauma, se le formó la mancha clásica bajo la uña y después de seis meses se presentó donde el médico con una gran tumoración pigmentada e indolora (Figs. 5 y 6). El diagnóstico clínico fue confirmado por el histopatológico.

En el caso sétimo el paciente no recuerda haber recibido un traumatismo pero sí haber tenido un pequeño lunar bajo la úña del primer dedo del pie derecho desde más o menos dos años. Desde entonces la masa fue aumentando lentamente, actualmente es el triple del normal (Figs. 8 y 9). El diagnóstico clínico fue confirmado por el histopatológico.

Hacemos notar que para el diagnóstico exacto es muy importante:

a. la presencia de un traumatismo en la enfermedad actual del paciente traumatismo que en nuestros casos parece haber existido en uno seguramente y en el otro posiblemente (paciente descalzo).

b. la falta del dolor.

c. la presencia de pigmento.

Además es interesante notar el tamaño de estas tumoraciones en relación con las de los casos benignos. En efecto a pesar del largo período de evolución de la enfermedad, excepción hecha por el caso primero, todos los pacientes de tumores benignos no presentaron tumoraciones tan grandes como en los malignos.

En nuestros dos casos se omitió el examen radiológico por ser las lesiones macroscópicas muy típicas; sin embargo es preferible hacer la radiografía de rutina siendo la falta de alteración ósea otro factor coadyuvante en el diagnóstico diferencial.

Queda ahora en discusión el diagnóstico histopatológico de estos tumores y su tratamiento.

El término de melanoma, comúnmente usado para definir un tumor maligno pigmentado, no es, según nuestro punto de vista, muy exacto. En primer lugar hay que tener presente que todo tumor pigmentado es un melanoma y que entonces hay que hacer una primera diferenciación entre melanomas benignos y melanomas malignos. En segundo lugar los malignos deben subdividirse en epiteliales y conjuntivales. Hablaremos entonces de melanoma maligno epitelial o melanoepitelioma (melanocarcinomas) y de melanomas malignos conjuntivales o melanosarcomas (fuso- o redondocelular). Esto está en relación con la presencia de melanoblastos o melanogenocitos en la capa basal de la epidermis y en la dermis (Abtropfung) como también refiere PIÑERO (6).

En realidad leyendo la literatura de los tumores subungueales hemos encontrado una terminología poco definida. Nosotros, repetimos, consideramos por separado los melanoepiteliomas de los melanosarcomas.

Los dos casos sexto y sétimo de tumores malignos pigmentados subungueales que presentamos son ambos melanoepiteliomas. Se trata entonces de un

clásico epitelioma con presencia de grandes células melánicas y de pigmento melanótico extracelular que difiere totalmente del melanosarcoma el cual tiene generalmente el aspecto de un sarcoma fibroblástico con pigmento específico.

Por cuanto se refiere al tratamiento, nosotros en los casos benignos nos hemos limitado a la resección de la falangeta. En los casos malignos, por ser las lesiones locales bastante avanzadas, hemos efectuado hemitarsectomías con injerto de piel del abdomen. En el momento no se procedió al vaciamiento ganglionar y hemos preferido tener a los pacientes en observación por algunas semanas para efectuarlo después. Nosotros pensamos que el único tratamiento efectivo en estos casos es el quirúrgico y desaconsejamos la radioterapia que, como refieren otros AA., puede favorecer las metástasis. Al mismo tiempo creemos que la intervención quirúrgica debe realizarse en dos tiempos. Primero intervenir sobre la lesión primaria; esperar un tiempo de dos o tres semanas de observación durante las cuales si ha habido migración de células metastásicas por vía linfática pueden ser bloqueadas por los ganglios inguinales, y por último proceder al vaciamiento ganglionar.

RESUMEN

Los autores presentan siete casos de tumores subungueales de los cuales cinco benignos y dos malignos. Se considera muy importante para el diagnóstico de los tumores benignos la falta del desarrollo de la tumoración en relación con el período de evolución y la presencia del dolor, sobre todo cuando hay pigmentación subungueal. En los tumores malignos la presencia de traumatismo en la historia del paciente, la falta del dolor y la presencia de pigmento son factores indispensables para el diagnóstico. Se hacen algunas consideraciones referentes a la terminología correcta que se debe usar en los tumores pigmentados y se indica el tratamiento a seguir en todos estos casos.

SUMMARY

Seven cases of subungual tumors are described, five of which were benign and two malignant. For diagnosis of benign tumors, a relatively slow development and the presence of pain are considered significant, especially when there is subungual pigmentation. In malignant tumors, the existence of traumatism in the case history, the absence of pain, and the presence of pigmentation are indispensable factors in diagnosis.

Some considerations are presented with regard the correct terminology to be used in pigmented tumors. The treatment be followed is indicated in each case.

BIBLIOGRAFIA

1. BICKEL, W. H. *et al.*

1943. Melanoepitelioma (melanosarcoma, melanocarcinoma, malignant melanoma) of the extremities. *Surg. Gynec. & Obst.*, 76(5):570-576.

2. CINTRACT, J. M.

1948. Tumeur mélanique sous-unguéale. *Presse Méd.*, 19:247-248.

3. HUTCHINSON, J. (cit en MARTINO 5).

4. JAFFÉ, R. H.

1930. Malignant tumors of the nail bed. *Surg. Gynec. & Obst.*, 50(5)·847-850

5. MARTINO, J M.

1950. Melanoma sottoungueale. *Tumori.* XXIV(4):215-222.

6. PIÑEYRO, R.

1953. Melanoma y nevos pigmentados: concepto actual. *Bol. Liga Cáncer*, XXVIII: 137-145.

Rev. Biol. Trop. 2(2):231-268

Tripanosomiasis rangeli*

por

Rodrigo Zeledón**

(Recibido para su publicación el 5 de Noviembre de 1954)

INTRODUCCION

Durante nuestra permanencia en el Laboratorio de Protozoología del Instituto Oswaldo Cruz de Río de Janeiro, tuvimos oportunidad de llevar a cabo algunas observaciones y experiencias con una cepa colombiana de *Triypanosoma ariarii* conservada en medio de Noguchi en aquel laboratorio y que nos fuera cedida gentilmente, para tales fines, por el Dr. Julio Muniz a quien agradecemos cumplidamente. Tal hecho nos llevó a revisar alguna literatura sobre este nuevo tripanosoma humano y el que hasta ese momento era conocido por *T. rangeli* Tejera, llamándonos la atención desde el principio, las discrepancias existentes entre los autores que se han ocupado de esos estudios. Tales difernciass no sólo se refieren a la interpretación de las investigaciones realizadas y a las conclusiones de las mismas, sino también a métodos empleados y a sistemas seguidos. Creímos pues de interés, revisar esos datos cronológicamente y tratar de darles un orden adecuado, poniendo de relieve los puntos positivos y aprovechables, aclarando algunos otros y dando una crítica adecuada de aquellos que, a nuestro modo de ver, contribuyen a aumentar el caos en el tema.

Tiempo después, y ya habiendo abandonado nuestras experiencias con el *T. ariarii*, fue puesta a nuestra disposición por parte del Dr. Herman Lent, jefe del Laboratorio de Entomología del mismo Instituto, una cepa de *T. rangeli* que le fuera enviada por el Prof. Félix Pifano de Venezuela. En esas condiciones, y con un mejor conocimiento del asunto, encaminamos algunas investigaciones

---

* Trabajo realizado en la Sección de Entomología de la División de Zoología Médica del Instituto Oswaldo Cruz.

** Cátedra de Entomología de la Fac. de Ciencias de la Universidad de Costa Rica

hacia aspectos más interesantes y más concretos del problema parasitológico, investigaciones esas que aparecen también relatadas al final de estas líneas.

Queremos dejar constancia de nuestro agradecimiento al Dr. Herman Lent, no sólo por la gentileza mencionada, sino también por la revisión del original de este trabajo y por las sugestiones anotadas en el mismo.

REVISION CRITICA DE LA LITERATURA

RESEÑA HISTORICA

Examinando TEJERA en 1920 (53) el contenido intestinal de numerosos ejemplares de *Rhodnius prolixus* en Venezuela, encontró, además de las formas típicas del *Schizotrypanum cruzi* Chagas, 1909, un flagelado de morfología diferente. En algunos insectos procedentes de Burua (Estado Zulia) y de la Cabrera (Estado Aragua), encuentra infestación pura por el nuevo tripanosómido, acentuado así mejor las diferencias.

Describe el autor, al hacer la disección de los triatóminos, las diversas formas evolutivas del flagelado: tipo leishmanioide, critidias, formas de transición, y por fin las que interpreta como tripanosomas metacíclicos. Las medidas que TEJERA indica tanto para las critidias (18-19 μ de longitud), como para las formas de tripanosoma (25-35 μ) a juzgar por los diseños en cámara clara que acompañan al trabajo, no parecen corresponder a la realidad, apareciendo estas medidas como menores. En otras palabras, si observamos los diseños de TEJERA, vamos a notar una falta de correspondencia entre éstos y la escala respectiva, apreciándose fácilmente que el tamaño de los ejemplares es mayor que aquel que el autor obtuvo en sus medidas (ver fig. 2 del trabajo original de TEJERA).

El mismo TEJERA hace sobresalir, en la morfología del nuevo flagelado, las pequeñas dimensiones del blefaroplasto en cualesquiera de sus formas evolutivas y asimismo llama la atención para el hecho de ser la extremidad posterior muy afilada y estar el blefaroplasto bastante alejado de la misma en las formas de tripanosoma. Dada la circunstancia de que en la mayoría de los ejemplares por él observados el blefaroplasto no se aleja mucho del núcleo, o bien en muchas de las formas está a la misma altura o es anterior a él, no sabe si se trata de un *Trypanosoma* o de una *Crithidia* y propone llamarlo *Trypanosoma* (ou *Crithidia*) *Rangeli* en honor del investigador venezolano R. Rangel. Lanza el autor además la hipótesis de una posible fase del flagelado en un vertebrado.

Otros datos interesantes observados por TEJERA, fueron el que los ejemplares de *Rhodnius* provenientes de zonas altas estaban libres de infestación, y el efecto esterilizante que el ayuno del insecto ejercía sobre el *T. rangeli*, cosa que no acontecía para el *S. cruzi*. El autor tampoco vió las formas de división del nuevo protozoario.

GAMINARA (23) en 1923 realizó estudios en el Uruguay sobre los fla-

gelados hallados en *Triatoma infestans* y en *T. rubrovaria,* atribuyendo todas las formas que describe al *S. cruzi.* Al referirse a los flagelados encontrados por Lafont en la Isla Mauricio en heces de *T. rubrofasciata,* y por TEJERA en Venezuela en *R. prolixus* cree el autor que no hay evidencias suficientes para considerarlos como diferentes de los de Chagas y ya en particular sobre el *T. rangeli* de TEJERA expresa:

"Como vemos, el asunto no está aún definitivamente aclarado, necesitando nuevas y minuciosas investigaciones para saber si la infección de las triatomas es única o múltiple; pero aún suponiendo exacta la infección mixta, los flagelados encontrados en las Uruguayas responden exactamente a las formas evolutivas descritas por Chagas".

No hallamos pues razón para afirmar que GAMINARA observó por segunda vez en el mundo el *T. rangeli.* Posiblemente lo que ha llevado a esta interpretación a varios investigadores, ha sido algunas de las formas de critidia que el autor uruguayo describe como siendo de extremidades muy agudas, alcanzando según él, excepcionalmente, dimensiones hasta de 50 y 60 μ y que califica de "formas parecidas a las encontradas por TEJERA en *Rhodnius prolixus*". Sin embargo observando los diseños que GAMINARA refiere al hacer sus consideraciones, nos encontramos con formas típicas del *S. cruzi* e inclusive la "critidia grande" no presenta las características tan próximas del *T. rangeli* y sus medidas, a juzgar por las formas leishmanioides que aparecen al lado dibujadas, según él del tamaño de un glóbulo rojo, dan la impresión de estar un poco exageradas. (ver Lam. III, figs. 1, 2 y 3 del trabajo de GAMINARA).

Hoy día sabemos que, por el examen a fresco de material de insectos, a veces algunas de las formas de critidia del *S. cruzi,* por sus dimensiones y su aspecto, hacen recordar las formas que corresponderían a las de *T. rangeli.* Tales critidias grandes y aún de extremidades agudas se encuentran descritas, con los respectivos diseños, en el excelente trabajo original de CHAGAS (5) como ocurriendo de vez en cuando en las fases evolutivas del *S. cruzi* en el insecto; pero los demás caracteres, establecen bien la diferencia entre uno y otro tripanosómido, (ver estampa 13, figs. 19 y 20 del trabajo de CHAGAS).

Posiblemente entonces, fue en Colombia en donde se vió por segunda vez las formas del invertebrado del *T. rangeli.* URIBE-PIEDRAHITA (58) las describe junto con las del *S. cruzi* en 1929, en el mismo *R. prolixus* en ejemplares provenientes de El Prado (Tolima). No nos fue posible consultar ese trabajo que juzgamos a través de su título[1].

REY-MATIZ & UCROS-GUZMAN (51) en el mismo país, y en 1939, en una nota previa, reportan el hallazgo de la misma especie de triatómino presen

[1] Es frecuente encontrar en la literatura, referencia a una cita bibliográfica atribuyendo a C. URIBE el hallazgo del *T. rangeli* por la primera vez en Colombia. Como la fecha que se da del trabajo de este autor es un poco incierta, procuramos confirmar el dato. encontrándonos conque no existe en la época que se pretende ninguna alusión a ese tripanosómido y la cita exacta del trabajo en cuestión, que no es de 1923 como algunos pretenden, ni de 1928 como lo hacen otros, y que encierra una serie de observaciones sobre ejemplares venezolanos de *R. prolixus* y no tine nada que ver con Colombia, es la siguiente: URIBE, C. 1926. On the biology and life history of *Rhodnius prolixus* Stal. *Jour Parasit.,* 13(2):129-136.

tando infestaciones mixtas o puras por los mismos flagelados provenientes de las regiones de Choachí, La Unión, y Fómeque del oriente de Cundinamarca. En las inoculaciones a animales referidas por los autores, se encontró siempre infección positiva sólo por *S. cruzi*, que según ellos predominaba en los insectos.

REY-MATIZ en 1941 y en un trabajo más amplio (52), se refiere a múltiples tentativas de inoculación del *T. rangeli* a diversos animales con material proveniente de *Rhodnius*, con resultados siempre negativos. Afirma que el tripanosoma está ampliamente distribuído en el territorio colombiano, dando cifras demostrativas del alto porcentaje de infestación que los insectos presentaban. Describe las diversas formas intestinales en el insecto, correspondiendo bien a las de TEJERA y da 43 μ. como media, para el tamaño de las formas de tripanosoma, sobre 74 ejemplares medidos. Llama la atención para la menor movilidad de los metacíclicos del *T. rangeli* en relación a los del *S. cruzi*, y en todo caso, insiste sobre la importancia de la coloración para llevar a cabo una diferenciación exacta. El mismo REY-MATIZ encuentra por la primera vez, formas evolutivas del *T. rangeli* en las glándulas salivares de dos ejemplares de *Rhodnius*, y además, formas intestinales que considera intracelulares. Al final, el autor describe someramente un tripanosoma de tipo "lewisi" hallado en un dasipróctido (*Dasyprocta variegata*), que no infectó animales ni evolucionó en *Rhodnius*.

PIFANO (45) en un trabajo sobre la enfermedad de Chagas en el estado de Yaracuy, Venezuela, en 1941, también se refiere a flagelados encontrados hacía algún tiempo en el intestino de *R. prolixus*, algunos de los cuales poseían las características del *T. rangeli* de TEJERA, pero que consideró en ese entonces como formas atípicas del *S. cruzi* ya que las inoculaciones sólo revelaron este último tripanosoma. Es muy posible, como el mismo PIFANO posteriormente lo reconoce, que se tratara de infestaciones mixtas por los dos flagelados y por consiguiente la segunda observación del *T. rangeli* en Venezuela.

DATOS PRELIMINARES SOBRE OTROS TRIPANOSOMAS QUE EVOLUCIONAN EN *RHODNIUS*

En 1941 FLOCH y col. en la Guayana Francesa, dan inicio a una serie de investigaciones sumamente interesantes sobre tripanosomas encontrados en mamíferos, algunos de los cuales han sido capaces de evolucionar en triatóminos.

FLOCH (14) describe primero su *T. advieri* de 28μ. de largo y de tipo "lewisi", encontrado en la sangre de un mono (*Ateles paniscus*) y que él diferencia de los siguientes tripanosomas: *T. prowazecki*, *T. lesourdi*, *T. devei*, *T. minasense*, *T. mycetæ* y *S. cruzi*. Luego, los autores de la Guayana Francesa (15) describen un nuevo tripanosoma también de tipo "lewisi" pero de talla mayor (49 μ de largo) en un hormiguero (*myrmecophaga tridactyla*) y que distinguen del *T. legeri* de Mesnil y Brimont. Además de su talla, el tripanosoma presentaba como características, un blefaroplasto no terminal y extremidad posterior afilada. Con sangre del animal inoculan un cobayo que da resul-

tado negativo; un xenodiagnóstico es practicado en el hormiguero con 2 larvas de *R. prolixus* de 2º estadio, y al 20º día en una de ellas, son encontrados flagelados en las deyecciones, diferentes de las formas evolutivas del *S. cruzi*. Algunas de esas formas alcanzaban 60 μ. de largo y el material proveniente de insectos inoculado en cobayo y rata blanca acusó siempre resultados negativos. No les fue posible, en esa oportunidad, ver formas de tripanosoma. Creen que las formas del insecto son muy parecidas a las encontradas por TEJERA en *Rhodnius*, pero llaman la atención sobre las menores dimensiones que aquel autor da en su trabajo, como posible diferenciación. Como TEJERA no conoció la forma sanguícola, no pueden concluir en la identidad de los dos flagelados.

En una continuación del trabajo anterior, FLOCH & ABONNENC (16) hallan las formas metacíclicas del *T. myrmecophagæ*, como denominan al nuevo tripanosoma, en el *Rhodnius* que se infectara en el hormiguero. Nuevas tentativas de inoculaciones dieron resultados negativos (exámenes directos y xenodiagnósticos). Además, de un nuevo mono (*Cebus* sp) aislan por xenodiagnóstico un flagelado con formas critidia y tripanosomas metacíclicos que recuerdan al del hormiguero y al de TEJERA. No descubren sin embargo las formas sanguícolas. Las inoculaciones de este otro tripanosoma a animales de laboratorio también dieron resultados negativos.

PRIMEROS CASOS HUMANOS

Según citan MONTENEGRO (42) y PEÑALVER y col. (43), en 1942, ROMEO DE LEÓN publica una "nota preliminar acerca de la Enfermedad de Chagas en Guatemala" en la cual parece dar a conocer casos humanos de tripanosomiasis, observados por él en 1934 y en 1936, en aquel país centroamericano, causados por otro tripanosoma morfológicamente diferente del *S. cruzi* (35).

Un año después, 1943, aparece publicada la Tesis de MONTENEGRO (42) en el mismo país, que también da nota sobre el mismo tripanosoma observado primero por DE LEÓN como ya quedó dicho. En esa oportunidad, MONTENEGRO relata inoculaciones negativas en animales de laboratorio (rata blanca, cobayo, conejo silvestre, conejo doméstico, ratones) a partir de heces de triatóminos encontrados naturalmente infectados (*T. dimidiata, R. prolixus*). Los pocos resultados positivos obtenidos revelaron únicamente el *S. cruzi*. Se refiere además, a las diferencias existentes entre las formas evolutivas del tripanosoma de Chagas y las del nuevo tripanosoma de Guatemala en los transmisores invertebrados, llamando la atención para el aspecto más alargado de este último y para su blofaroplasto puntiforme. También establece MONTENEGRO, diferencias nítidas entre las formas sanguíneas del *S. cruzi* y lo que él llama a través de su trabajo *Trypanosoma* sp. A este último, que describe como un tripanosoma alargado y delgado, atribuye una longitud de 42 μ., y señala que el blefaroplasto

puntiforme, se encuentra algo alejado de la extremidad posterior (7 μ.) y la membrana ondulante presenta hasta 5 ondulaciones. La microfotografía dada por el autor, evidencia perfectamente las diferencias por él apuntadas.

Queda establecida entonces, la relación entre los tripanosomas observados años antes por DE LEÓN en seres humanos y los grandes y finos flagelados de los triatóminos guatemaltecos, que no infectaban experimentalmente animales de laboratorio, como lo hace el *S. cruzi.* Más adelante veremos la importancia que tiene este hecho fundamental, señalado en forma categórica por MONTENEGRO en su Tesis, al expresar:

> "Es evidente que este *Trypanosoma sp.* encuentra el huésped invertebrado también en *Triatoma y Rhodnius,* puesto que allí hemos logrado el hallazgo de las formas evolutivas de leishmanias, crithidias, y tripanosomas metacíclicos."

Así las cosas, en diciembre de 1943, DIAS y TORREALBA (11) reportan el hallazgo del *T rangeli* en un xenodiagnóstico practicado a una niña de 11 meses, residente en un lugar llamado La Roqueña, cerca de Zaraza, Estado Guárico de Venezuela. Esta niña había pasado el período agudo de enfermedad de Chagas y en uno de los xenodiagnósticos de los practicados en ella, y que fuera remitido desde Venezuela al Brasil al Dr. E. Días, se encontraron, además del *S. cruzi,* las formas características del *T. rangeli.* Los preparados en cuestión, por un azar afortunado, fueron examinados por el propio TEJERA quien confirmó tratarse de su tripanosoma. Las critidias alcanzaban un tamaño medio de 57,3 μ. En todos los animales inoculados sólo pudieron observarse formas correspondientes a las del *S. cruzi* con ligera variación biométrica. Haciendo algunas consideraciones sobre el caso, los autores lanzan la hipótesis de que el *T. rangeli* sea un *Schizotrypanum* que produce en determinadas condiciones "formas atípicas e inconstantes en el invertebrado", representadas principalmente por las grandes critidias. Hoy día sabemos sin embargo, que el *T. rangeli* es un tripanosómido bien individualizado, con características propias en el vertebrado y con características biológicas especiales, lo que invalida la hipótesis que trató de explicar su comportamiento en aquel entonces. Debemos aceptar pues, que este caso, fue una paciente con infección mixta por el *S. cruzi* y el *T. rangeli,* como lo han señalado ya otros autore

En 1946, en un trabajo presentado al Primer Congreso Interamericano de Medicina celebrado en Brasil, ROMEO DE LEÓN (36) confirma nuevamente el hallazgo de los primeros casos de la tripanosomiasis por los años de 1934 (primer caso de Sanarate, Departamento de El Progreso, Guatemala) y de 1935 (1936?) (3 casos más de la aldea El Conacaste, del mismo Municipio de Sanarate). Una vez más DE LEÓN acentúa las diferencias morfológicas entre el nuevo tripanosoma y el *S. cruzi* y da la medida de 35 μ. para la forma sanguínea del primero. Se refiere además a inoculaciones positivas únicamente a ratón blanco y gris, con "lesiones en fibra cardiaca" (*S. cruzi?*). Debemos advertir desde ahora, que el autor a través de su trabajo usa la denominación de enfermedad de Chagas, indistintamente para aquellos casos que presentaban tripanosomas en la sangre, a pesar de insistir en diferencias, no sólo del pará-

sito nuevo con el *S. cruzi*, sino que también, en ciertos aspectos de los cuadros clínicos de sus casos (7 hasta ese momento), comparados con los de otros países. Eso se explica porque el autor hasta ese momento siempre tuvo sus dudas de si en realidad se trataba de dos entidades mórbidas y de dos agentes etiológicos distintos. A pesar de todo, propone el nombre de *T. guatemalensis* (más correctamente *T. guatemalense*) para el protozoario encontrado por él y da algunas microfotografías que ponen en evidencia una vez más, las diferencias morfológicas existentes entre ambos tripanosomas humanos. DE LEÓN reporta en esta oportunidad, el cultivo con suceso del nuevo tripanosoma en medio de N.N.N.

Vale la pena señalar aquí, que a pesar de que la Tesis de MONTENEGRO fue dirigida por DE LEÓN, existen en ella algunas opiniones contradictorias con las de este autor, según el trabajo que acabamos de mencionar (36). Así, MONTENEGRO establece que el caso humano de 1934 presentó en la gota espesa tripanosomas idénticos al *S. cruzi*, mientras DE LEÓN insiste en que se trataba de otro tripanosoma "con características sustancialmente distintas" a las del tripanosoma de Chagas. Por otro lado, MONTENEGRO da 43 μ para el tamaño del nuevo tripanosoma (forma sanguínea) para la cual DE LEÓN da 35 μ. Además de eso, los otros 3 casos que MONTENEGRO refiere como habiendo sido encontrados por DE LEÓN en 1936, este autor los data de 1935.

NUEVAS INVESTIGACIONES DE VENEZUELA, GUAYANA FRANCESA Y GUATEMALA

PIFANO y col. (46) han extendido las investigaciones sobre el *T. rangeli* en *R. prolixus* en Venezuela, según ellos, a partir de 1944. Así, encuentran insectos infectados en el caserío Las Adjuntas, cerca de Santa Lucía (Estado Aragua) en aquel año; en el caserío Mococo, próximo de Guanare (Estado Portuguesa) en 1945; y en el caserío Cogollal, Norte de Cuarenas (Estado Miranda)en 1946. No fue sino hasta 1948 que los autores dan a conocer esos datos, a propósito del primer caso de tripanosomiasis rangeli comprobado por cultivo de sangre periférica: una niña de 12 años natural de Zaraza (Estado Guárico), que a la edad de 18 meses había presentado una enfermedad de Chagas comprobada parasitológicamente por xenodiagnóstico. De dos nuevos xenodiagnósticos practicados en distintas fechas en este caso, el primero fue negativo y el otro positivo débil (2 larvas con poca infestación por un flagelado). Los dos cultivos en cambio, practicados al mismo tiempo que los xenodiagnósticos con medio N.N.N., dieron ambos crecimiento a formas puras y abundantes del *T. rangeli*.

Todas las tentativas de inoculación de los autores venezolanos en diversos animales (cobayos jóvenes, ratones, ratas blancas recién nacidas y adultas, ratas grises, lagartos, pollos, un gato) a partir de formas del contenido intes-

tinal de los *Rhodnius,* o de los cultivos, fueron negativas. En ningún otro triatómino los autores encontraron infestación por el *T. rangeli.*

Logran mantener una cepa pura de *T. rangeli* por inoculaciones intrarrectales con pipeta capilar, de material proveniente de *Rhodnius* infectados, a insectos limpios.

Los autores describen prolijamente las formas por ellos observadas en los insectos. Tanto en las formas redondeadas de 5 a 6 μ., en las piriformes, de 6 a 8 μ. en las diversas critidias (cortas y largas de los autores) y en los tripanosomas, el blefaroplasto es pequeño y puntiforme, aunque a veces un poco alargado en las formas redondeadas y en las piriformes.

Las critidias largas, oscilaron en longitud entre 31,54 μ. y 58,12 μ. de material proveniente de *Rhodnius* y en estas formas, como en los tripanosomas (43,67 μ), es extraordinario el desarrollo con adelgazamiento progresivo que alcanza la extremidad posterior y que, por tal hecho, en opinión de los autores, "no siempre se puede reconocer su terminación en las preparaciones coloreadas". Estas critidias, agregan los autores, presentan como característico la gran variación de tamaño y la "estrechez de su forma". En los medios de cultivo, los parásitos son sensiblemente semejantes a los encontrados en las deyecciones de los *Rhodnius.* Las critidias en este caso alcanzaron una longitud entre 28,22, y 53,12μ. y los tripanosomas entre 33,2 y 66,4 μ.

Haciendo medidas curvimétricas sobre los dibujos de TEJERA, y aunque sin dar ningún comentario al respecto, PIFANO y col obtienen critidias de 25 a 31 μ. más el flagelo libre de 2 a 4 μ., y para las formas más largas 38 a 52 μ. con flagelo libre de 4 a 10 μ. Esto viene a confirmar nuestras ideas expresadas al principio de estas líneas, con respecto a los errores de las medidas de TEJERA.

Además de este caso reportado por PIFANO y col. (46) en esa misma oportunidad los autores relatan 2 xenodiagnósticos más, positivos por el *T. rangeli,* practicados por MEDINA en Yaracuy, Venezuela, en 1942 (datos que no habían sido publicados hasta ese entonces). Como ya quedó dicho en páginas anteriores, PIFANO había encontrado en la región en 1939, los *Rhodnius* infestados por el *T. rangeli.* Una vez más los autores venezolanos aclaran definitivamente que el *T. guatemalense* encontrado por DE LEÓN en Guatemala en seres humanos, es el mismo *T. rangeli* (Esa opinión la habían externado MAYER & PIFANO en la XII Conferencia Sanitaria Panamericana de 1947, realizada en Caracas).

También en 1948, PIFANO y col. (47) reportan el "primer reservorio vertebrado extra-humano" del *T. rangeli* al encontrar el protozoario en un perro en el Distrito de Bruzual, Estado Yaracuy, Venezuela. El tripanosoma de 41 μ. de longitud total, fue demostrado a fresco y en preparaciones coloreadas. Los autores infectan *Rhodnius* que presentaron las formas típicas del *T. rangeli* y logran cultivos idénticos a los obtenidos a partir de sangre humana. Es dada una descripción completa del parásito encontrado, incluyendo medidas biométricas del mismo.

FLOCH & ABONNENC en 1948 (17), aislan por xenodiagnóstico un tripanosoma de un marsupial (*Didelphis marsupialis*), con formas evolutivas

en el insecto, diferentes del *S. cruzi* y semejantes a las de *T. myrmecophagæ* y a las de lmono *Cebus* sp. (N 7) y muy próximas de las del *T. rangeli* de TEJERA. Las inoculaciones a cobayo fueron negativas.

Los mismos autores (18) al año siguiente (1949) dan a conocer un interesante caso de un mono (*Cebus* H) parasitado por un tripanosoma de 39,9 μ., cuya forma sanguínea observan. Los xenodiagnósticos practicados revelaron primero un flagelado largo de blefaroplasto puntiforme y luego otro menor de blefaroplasto voluminoso. Ambos tripanosomas fueron capaces de reaparecer en los animales inoculados (cobayo, rata blanca y un didélfido), siendo recuperados nuevamente por xenodiagnóstico. Un dato interesante es que las formas del primer tripanosoma que aparecieron en los insectos del nuevo xenodiagnóstico, practicado a un cobayo inoculado, tenían dimensiones un poco mayores que las originales. Los autores concluyen en que el mono estaba parasitado por dos tripanosomas, uno de ellos del tipo "rangeli", siendo el otro posiblemente un *Schizotrypanum*. Terminan diciendo que es conveniente estudiar aquellos tripasonomas encontrados en triatóminos naturalmente infectados, y semejantes al *T. rangeli*, desde el punto de vista de su comportamiento biológico.

FLOCH & ABONNENC (19) en un trabajo publicado en junio de 1949, resumen los hechos fundamentales de sus hallazgos en la Guayana, hasta esa fecha, sobre tripanosomas de tipo "lewisi" diferentes del *S. cruzi*, encontrados en diversos mamíferos silvestres y que aprovechamos para repetir aquí, en primer lugar reportan la infección de 5 monos de la especie *Midas rufimanus*, dos de ellos con tripanosomas semejantes e identificables al *T. devei* Leger & Porry, 1918 y los otros tres no identificables con ningún otro tripanosoma de monos. (*T manguinhense, T. forestali* etc.). Después, encuentran infectados otros tres monos de la especie *Cebus fulvus* (?). En uno de ellos (*Cebus* 67) los tripanosomas eran semejantes a *T. forestali* Romaña, 1931; otro mono (*Cebus* H) presentó tripanosomas que evolucionaron en triatóminos, capaces de infectar cobayo, rata blanca y un didélfido y en el tercero (*Cebus* N 7) sólo se evidenciaron tripanosomas por xenodiagnóstico y resultaron de morfología muy semejante a la del *T. rangeli* de TEJERA, y no fue transmisible para animales de laboratorio.

Dos monos más (*Ateles paniscus*), fueron encontrados infectados con tripanosomas. Uno de ellos fue descrito como *T. advieri* y el segundo obtenido sólo por xenodiagnóstico y las inoculaciones hasta ese momento habían dado resultados negativos.

De un didélfido habían aislado por xenodoagnóstico otro tripanosoma semejante al *T. rangeli* y por último de un hormiguero, el *T. myrmecophagæ*. En síntesis, los tripanosomas del segundo y tercer *Cebus* (*Cebus* H y *Cebus* Nº 7 de los autores), del segundo (*Ateles* Nº 186), del hormiguero y del didélfido, en su evolución en el invertebrado presentaron una morfología atribuible al *T. rangeli*. Ahora bien, las formas sanguícolas del *Cebus* H. y del hormiguero, fueron conocidas y bastante diferentes entre sí (las del *Cebus* además de ser infectantes para animales de experimentación, son más pequeñas). Debido a que el *T. rangeli* de TEJERA (forma del invertebrado) no infectaba en ese entonces

animales de laboratorio ni tampoco el *T. rangeli* de PIFANO (forma del vertebrado: perro) consideran la especie del segundo *Cebus* (*Cebus* H) como diferente y proponen para ella la denominación de *T. cebus.*

En otras palabras, dos de los tripanosomas capaces de evolucionar en triatóminos fueron conocidos en su forma sanguínea, el del *Cebus* H (*T. cebus*) y el del hormiguero (*T. myrmecophagæ*); los otros tres, del *Cebus* Nº 7, del *Ateles* Nº 186 y del didélfido, quedan en interrogante como siendo nuevas especies de tripanosomas propios de esos animales o en fin, posibles formas del del mismo *T. rangeli* en sus reservorios extrahumanos. En todo caso, de los trabajos de los autores de la Guayana Francesa se desprenden los siguientes hechos fundamentales: Que hay otros tripanosomas, tipo "lewisi", además del *T. rangeli,* del *T. conorhini* y del *S. cruzi,* en algunos animales, capaces de evolucionar experimentalmente en triatóminos, dando en ellos formas en todo semejantes a las del flagelado de TEJERA. Que esas formas del invertebrado, también semejantes entre sí, pueden tener en su fase sanguínea en sus diversos huéspedes naturales, morfología distinta (caso del *T. myrmecophagæ* y del *T. cebus*). Y por último, que aquellos tripanosomas individualizados únicamente por xenodiagnóstico, que no se adaptan fácilmente a animales de laboratorio, se comportan hasta el momento, morfológica y biológicamente como el propio *T. rangeli.*

FLOCH & ABONNENC (20) en julio de 1949, llevan a cabo una revisión de los conocimientos hasta aquella fecha sobre la nueva tripanosomiasis americana, llegando a algunas conclusiones interesantes. Creen en primer lugar que no puede afirmarse categóricamente que todos aquellos flagelados encontrados en triatóminos naturalmente infectados, como morfología de *T. rangeli,* pertenezcan a esta especie. Les parece prematuro considerar sinónimos al *T. guatemalense,* al *T. myrmecophagæ,* al *T. cebus* y al *T. rangeli* por sus semejanzas morfológicas en la sangre de los vertebrados o por sus aspectos en el invertebrado hematófago. (Sin embargo, recordemos que los autores encuentran diferencias biométricas bastante grandes, entre las formas sanguíneas del *T. myrmecophagæ* y del *T. cebus,* además de biológicas como ya fue señalado). Por último, FLOCH & ABONNENC no niegan la posibilidad de que *T. guatemalense* y *T. myrmecophagæ* sean sinónimos de *T. rangeli,* pero que en ese caso cabría a ellos la primera observación de la forma sanguínea(forma del vertebrado) de este tripanosoma.

Efectivamente, los datos actuales indican que además del *S. cruzi,* del *T. conorhini* y del *T. rangeli* de TEJERA, hay otros tripanosomas capaces de evolucionar en triatóminos. Eso no anula sin embargo el razonamiento de PIFANO, al creer que el *T. guatemalense* sea la primera forma sanguínea humana observada del *T. rangeli,* el cual tiene una base bastante lógica. Es decir, la aparición de invertebrados transmisores domésticos en los mismos lugares en donde se encuentran los casos humanos (Guatemala, Venezuela, Colombia), infectados naturalmente con flagelados en todo semejantes a los descritos por TEJERA en *Rhodnius* de Venezuela (recordar que esta relación entre los flagelados de los insectos y el nuevo tripanosoma humano, fue primero establecida por MON-

TENEGRO en Guatemala); la observación directa del tripanosoma y su aislamiento por xenodiagnóstico y cultivo, reproduciendo esas mismas formas, a partir de casos humanos y de animales; el comportamiento biológico de los flagelados (inoculaciones) y la semejanza entre las formas sanguíneas venezolanas y guatemaltecas, así parece indicarlo.

Ahora bien, a pesar de que el *T. myrmecophagæ*, en el momento actual tiene algunas de las características del *T. rangeli*, creemos sin embargo que la diferencia de tamaño de las formas sanguíneas de ambos tripanosomas (el *T. myrmecophagæ* es bastante mayor), es suficiente para diferenciarlos. Por otra parte encontramos el *T. cebus* con caracteres más próximos del *T. rangeli*, y a nuestro modo de ver, la diferencia biológica que los separa es completamente aparente ya que FLOCH y col. sólo pudieron recuperar este tripanosoma de los animales inoculados por ellos, con xenodiagnósticos realizados algún tiempo después de las inoculaciones. Más adelante discutimos con detalle el valor relativo de estas "diferencias biológicas aparentes" entre los "tipos" de tripanosomas que nos están ocupando. A no ser por esa diferencia que los autores franceses hacen resaltar, tanto el aspecto de la forma sanguínea y de las formas en los *Rhodnius* como las medidas del *T. cebus*, corresponden bastante bien a las del *T. rangeli*. Nosotros encontramos muy razonable además, pensar que el *T. rangeli* encuentre su huésped vertebrado natural en un mono americano y que de él, por intermedio de invertebrados reduvídeos, en algunos países de nuestro continente, haya pasado al hombre. Este flagelado, conservando gran parte de la especificidad de la mayoría de los tripanosomas del grupo "lewisi", infecta más fácilmente animales zoológica y fisiológicamente vecinos (mono, hombre, perro), y con mayores dificultades otros animales. De otro lado, la tal diferencia biológica entre el *T. cebus* y el *T. rangeli* puede decirse que ha desparecido después de las recientes experiencias de COUTINHO & NUSSENZWEIG (4) en Brasil, que anotamos más adelante.

Asimismo quedaría la posibilidad de que algún otro de los tripanosomas de monos encontrados por FLOCH y col., capaces de evolucionar en triatóminos y cuya forma sanguínea no se conoce, también sea el mismo *T. rangeli* (Cuadro I).

En un nuevo trabajo FLOCH & ABONNENC (21) dan nota de la infección de *T. rubrofasciata* y de *R. prolixus* por inoculación intrarrectal, con formas del tripanosoma del *Cebus* H (*T. cebus*) a partir también de invertebrados. Encontraron las formas de desarrollo del protozoario en la hemolinfa de los insectos infectados de ese modo, y en otros que se habían infectado por xenodiagnóstico. La inoculación de ese material a cobayos, no reveló el tripanosoma en la sangre, pero éste se recuperó en un xenodiagnóstico practicado cuatro meses después. También reapareció en los insectos, el *Schizotrypanum* que parasitaba al mismo tiempo al mono *Cebus* H. Los diseños a cámara clara, tanto de las formas singuíneas del tripanosoma como de sus aspectos en el invertebrado, tienen extraordinaria semejanza con lo que hasta ahora conocemos para el *T. rangeli*, como ya quedó señalado.

CUADRO I

Sinopsis de los principales datos de las experiencias de FLOCH *y col. en la Guayana Francesa*

Especie de tripanosoma	CARACTERES			INOCULACIONES EN ANIMALES	
	Huesped natural	Forma sanguínea	Evolución en triatóminos	Con sangre del huésped	Con heces de insectos
T. myrmecophagæ	*Myrmecophaga tridactyla*	54,2 μ.	positiva	negativas	negativas
T. sp.	*Cebus sp.* (N 7)	desconocida	positiva	......	negativas
T. sp. (T. florestali)	*Cebus sp.* (N 57)	42,5 μ.	no se hizo xenodiagnóst.	......	......
T. cebus	*Cebus sp* (H)	39,8 μ.	positiva	......	negativas
T. sp.	*Didelphis sp.*	desconocida	positiva	......	positivas
T. advieri	*Ateles paniscus*	28 μ.	no se hizo xenodiagnóst.	......	......
T. sp.	*Ateles paniscus*	desconocida	positiva	......	negativas

...... = No se tienen datos

ROMEO DE LEÓN en noviembre de 1949 (37), hace un relato de las investigaciones en Guatemala sobre el *T. rangeli.* En primer lugar el autor centroamericano se muestra de acuerdo en considerar que el *T. guatemalense* no es más que la forma sanguínea de aquel tripanosoma, tal y como lo establecieron MAYER & PIFANO, reclamando la prioridad para el conocimiento de la forma del vertebrado. DE LEÓN da a conocer algunos aspectos citológicos del flagelado, tanto en el insecto transmisor, como en los medios de cultivo y en sangre periférica humana. Señala algunas especies de triatóminos infectados por xenodiagnóstico con este tripanosoma. *T. dimidiata, T. phyllosoma,* y *T. nitida,* dejando así establecida la capacidad del protozoario de evolucionar en el intestino de otras especies de este grupo de hemotófagos. El autor da a conocer lo que él llama "esquizogonía" del *T. rangeli* en los insectos y cultivos, caracterizada por la presencia de masas citoplasmáticas con numerosos núcleos y blefaroplastos (esquizontes del autor guatemalteco), dando diseños representativos de esas fases y usa el argumento para considerar al flagelado en cuestión como un *Schizotrypanum.* Sin embargo sabemos que no es precisamente en las formas del invertebrado en que se basa la definición del género *Schizotrypanum*, por lo que la opinión de DE LEÓN no encuentra ningún apoyo. Las bases del mismo, han sido muy bien discutidas por DIAS en 1934 (7) y en 1939 (8). Por otro lado, DE LEÓN reporta en su trabajo el hallazgo de una forma sanguínea del *T. rangeli* en división, lo que sugiere que este sea el método normal de multiplicación del fla-

gelado. Una serie de animales inoculados hasta ese momento con sangre de pacientes infectados o con formas de cultivos, no dieron más que resultados negativos (conejo, cobayo, rata blanca, ratón blanco, ratón gris criollo, perro, mono rhesus, hamster y un didélfido). El autor no da el método o métodos por los cuales trató de poner en evidencia la infección, que suponemos hayan sido los directos. Por último, DE LEÓN expresa que los 17 casos hasta ese momento encontrados en Guatemala, fueron diagnosticados por el método de gota gruesa, encontrándose en general un solo tripanosoma en cada preparación.

Al hablar de la patogenia de la parasitosis, DE LEÓN confiesa el hallarse los estudios en su fase inicial y en todo caso establece la dificultad de atribuirle características clínicas más o menos definidas (otras parasitosis, etc.) y recuerda casos de individuos que hace muchos años presentaron la infección y en el momento actual están aparentemente sanos. Recordemos aquí que cosas semejantes sin embargo, suceden con la enfermedad de Chagas, principalmente en Centro América, lo cual no ha restado importancia a la misma en los países en que existe (61).

ROMEO DE LEÓN en 1950 (38) da a conocer un nuevo foco de tripanosomiasis rangeli en las aldeas de Chanrayo y Puertas de Golpe del Municipio de San Agustín, Acasaguastlán, Departamento de El Progreso, Guatemala. Vale la pena llamar la atención de que la primera de esas aldeas en el Valle del río Lato, es un biotopo en todo semejante al presentado por GROOT y col., como Valle del río Ariari en Colombia en donde fueron encontrados numerosos casos humanos parasitados por un tripanosoma diferente del *S. cruzi,* como lo veremos más adelante. DE LEÓN encontró en las localidades citadas de Guatemala, numerosos *R. prolixus* infectados por *T. rangeli* y de los cultivos practicados en niños 3 dieron resultados positivos por este mismo tripanosoma. El autor asegura que en ciertas regiones de Guatemala hay una notable mayor incidencia de casos humanos de tripanosomiasis rangeli que de enfermedad de Chagas. Por disección de insectos altamente infectados, fueron retiradas las glándulas salivares y en ningún caso el autor encontró infección de las mismas por formas evolutivas del *T. rangeli.*

PIFANO y col. (49) en una revisión completa hasta octubre de 1949 sobre la nueva tripanosomiasis en Venezuela, dan a conocer nuevos datos sobre índices de infestación de *R. prolixus* por "rangeli" o por "rangeli-cruzi", así de 320 larvas, 88 estaban infectadas; de 670 ninfas examinadas 131 fueron positivas; y de 647 adultos 174 estaban infectados. Al recordar las formas por ellos observadas en *Rhodnius,* dicen haber visto tanto tripanosomas como critidias en división binaria. También relatan no haber podido transmitir el flagelado de invertebrado a invertebrado por herencia, coprofagia o canibalismo.

Hasta junio de ese año, habían comprobado los autores venezolanos 41 casos humanos por xenodiagnóstico: 31 con infección pura y 10 con asociación "cruzi-rangeli". Es de interés señalar, como los autores lo hacen, el hallazgo de infecciones puras por uno de los tripanosomas, que en xenodiagnósticos posteriores revelaban el otro parásito. Las edades extremas de los pacientes en que se demostró el protozoario fueron 10 meses y 45 años respec-

tivamente. Uno de los casos interesantes de PIFANO y col, es el de un niño de 10 años que presentó un xenodiagnóstico positivo para *T. rangeli* 2 años después de haber abandonado el área endémica. Llama la atención el escaso número de parásitos en todos los casos de los autores venezolanos que no pudieron demostrarlos por métodos directos de laboratorio.

Después de encontrar el primer perro infectado en 1948, como ya quedó dicho, examinando algunos más, encuentran 11 positivos por "rangeli" o por "rangeli-cruzi" (6 por *T. rangeli* y 5 por los dos flagelados). Sólo por xenodiagnóstico se puso de manifiesto la infección en estos perros. En el primero de ellos sin embargo, se encontraron tripanosomas por métodos directos con una longitud que varió entre 30 a 38 μ.

A partir de cultivos en medio de Razha-Reichenow, los autores logran las primeras inoculaciones positivas en ratones blancos por vía subcutánea. De los cuatro ratones inoculados, tres se infectaron mostrando parásitos en su sangre periférica, de una semana a diez días después y permaneciendo positivos por algún tiempo. No se observan formas en división ni los pases para otros animales (ratones y perros jóvenes) tuvieron suceso. Según los autores, el medio en cuestión, hace aparecer mayor número de tripanosomas metacíclicos que cualquier otro de los usados por ellos.

En un trabajo publicado a continuación del anterior, PIFANO & MAYER (48) relatan el hallazgo de formas evolutivas del *T. rangeli* en el "jugo de la trompa" de algunos de los *Rhodnius*. De 44 ejemplares infectados con el tripanosoma (puro o asociado) 5 presentaron infección anterior y en uno de ellos, además, en las glándulas salivares. No es exacta la afirmación de los autores:

> "... se trata de la primera comprobación de los elementos del ciclo de un tripanosoma en la trompa de triatóminos",

ya que el mismo hecho había sido señalado por REY-MATIZ, varios años antes como se vió al principio de estas líneas. Son varias las formas evolutivas que PIFANO & MAYER encuentran en aquellas regiones del insecto (formas redondas, critidias, tripanosomas) pero el "predominio de las formas tripanosomas", los lleva a pensar en un ciclo evolutivo anterior para este tripanosoma, y tal hecho según los autores explicaría el relativo escaso número de aquellas formas en el contenido intestinal y la falla de las inoculaciones a partir de ese contenido. Los autores además indican que la forma de división corriente que se encuentra en esos lugares es la critidia, sugiriendo que sea en esta fase en que se hace la multiplicación del protozoario, inspirados posiblemente en lo que ocurre con otros tripanosomas transmitidos por moscas del género *Glossina*.

MAYER (40) presentó al 5º Congreso de Microbiología realizado en Río de Janeiro en 1950, una pequeña nota sobre la nueva tripanosomiasis neotrópica producida por el *T. rangeli*. Después de algunas consideraciones generales se refiere a las formas encontradas en los *Rhodnius* de Venezuela e interpreta algunas de ellas (en huso o redondeadas) como posibles "quistes" (?). Refiere inoculaciones experimentales positivas a perros y ratones jóvenes (recién na-

cidos) pero no habían observado formas en división en ellos. En la sangre de vertebrados el tripanosoma mide de 31 a 34 μ. con blefaroplasto pequeño y membrana ondulante desarrollada. Cree por último el autor que este tripanosoma quizás se comporte en el hombre como el *T. lewisi* y el *T. theileri* en sus respectivos huéspedes.

TORREALBA en 1949 (54,55) trabajando también en Venezuela, se refiere a "casos agudos" de tripanosomiasis rangeli diagnosticados por él, algunos de ellos por el hallazgo del tripanosoma por exámenes directos. Este autor insiste en la existencia de manifestaciones clínicas evidentes (fiebre, macropoliadenitis, hepatoesplenomegalia, linfocitosis, anemia) en sus casos, sin haberse podido demostrar en los mismos, el parasitismo concomitante por el *S. cruzi.*

Posteriormente TORREALBA y col. (56) dan a conocer otros casos de la tripanosomiasis, uno de los cuales era una niña que presentó tripanosomas al examen directo con el mismo aspecto morfológico del tripanosoma obtenido por PIFANO y col. en ratones blancos a partir de cultivos de *T. rangeli.* Esa forma sanguínea humana, reprodujo las características del tripanosoma de TEJERA en medios de cultivo y en *Rhodnius* limpios. Como puede deducirse, éstos serían los primeros casos humanos venezolanos, en que pudo demostrarse el *T. rangeli* por exámenes directos de la sangre de los pacientes.

PRIMER CASO COLOMBIANO

En octubre de 1949, aparece el reporte del primer caso humano colombiano de tripanosomiasis rangeli en la publicación de HERNANDEZ DE PAREDES & PAREDES (32). Se trató de un paciente de 35 años, que ingresó al Hospital con fiebre, tos seca y abundante sudor (noviembre de 1947). Posteriormente se observan otros síntomas tales como hepatoesplenomegalia, anemia, edemas maleolares fugaces, adenopatías, signos discretos de alteración cardíaca y leucocitosis con linfocitosis. No fue sino hasta el 5 de marzo de 1948, es decir unos tres meses después, que se hizo un cultivo en medio de Geiman que dió positivo por un tripanosoma en todo semejante al *T. rangeli.*

Si observamos el cuadro clínico anotado para el paciente, veremos que las manifestaciones presentadas pueden ser atribuídas a una enfermedad de Chagas. Ahora bien, tal vez debido al espacio de tiempo que medió entre el aparecimiento de los síntomas y el primer cultivo, no pudo aislarse el agente etiológico de la misma, sino que se aisló el *T. rangeli* que posiblemente en un principio se encontraba asociado al *S. cruzi* infectando al enfermo.

Posteriormente se efectuaron otros hemocultivos y xenodiagnósticos también con resultados positivos aparentemente para el mismo tripanosoma aislado la primera vez. De los seis xenodiagnósticos practicados al paciente, tres efectuados con *R. prolixus* fueron positivos, y sólo uno, de los otros tres efectuados con *T. capitata* (*T. dimidiata*) (lecturas realizadas a los 26 días). Se inocularon una serie de animales a partir de sangre de enfermo, heces de los insectos

infectados y con material de cultivos. Sólo en este último caso se obtuvo resultados positivos.

Resumimos a continuación en un cuadro, los principales datos de las experiencias de los autores colombianos (Cuadro 2).

CUADRO II

Resultados de las inoculaciones de H. DE PAREDES & PAREDES

ANIMALES INOCULADOS			TECNICA		RESULTADOS		
Especie	Nº de ejemplares	Edad	Vía de inoculación	Material inoculado	Nº de positivos	Nº de muertos	Método diagnóstico
ratón	138	3-13 días	intraperitoneal	cultivo y heces	22% (*)	2	directos
rata	34	3-60 días	"	cultivo (?)	11%	0	directos
perro	5	1-8 meses	intraperitoneal y subcutánea	"	3 ejem.	0	cultivo y xenodiagnóstico
mono *rhesus*	2	adultos	intraperitoneal	"	2	0	cultivo y xenodiagnóstico
caballo	1	18 años	subcutánea e intravenosa	"	1	1	cultivo y xenodiagnóstico
novilla	1	12 meses	subcutánea	"	0	0	cultivo y xenodiagnóstico
cobayo	8	3-5 días	intraperitoneal	"	0	0	cultivo y directos
hombre	1	adulto (?)	subcutánea	"	1	0	cultivo y xenodiagnóstico

(*) Este porcentaje se refiere sólo a los animales inoculados con cultivo.

Las medidas obtenidas fueron las siguientes: forma tripanosoma en cultivo 40.5 μ. de media; en insectos infectados 48,92 μ. y en sangre de ratón 40,82 μ. Forma critidia en cultivos: 49,34 μ. de media; en insectos transmisores 49,40 μ. Una microfotografía del tripanosoma en sangre de ratón, deja ver claramente los caracteres típicos de la forma sanguínea del *T. rangeli.*

Los autores opinan que el hecho de no haber puesto en evidencia otro agente causal, habla en favor de la patogenicidad del *T. rangeli* en este caso. Nosotros creemos, repetimos, que posiblemente se trató de una infección mixta por *T. rangeli* y *S. cruzi* y que este último no se pudo poner en evidencia por razones inherentes a su ciclo vital (desaparición de la sangre circulante en tiempo relativamente corto).

T. RANGELI EN ARGENTINA Y CHILE?

BORZONE y col., primero en una nota previa aparecida en 1949 (1) y luego en otro trabajo publicado al año siguiente (2), reportan el hallazgo de

T. rangeli en la Argentina "en hombre y perro" de sus formas de evolución en ejemplares de *T. infestans* de xenodiagnóstico. En comentario al segundo de esos trabajos, el único que nos fué accesible, podemos decir que los datos presentados por los autores no son suficientes para demostrar que realmente se trató de una infección por *T. rangeli.* Lo confuso de la exposición y las incoherencias que se notan en el decorrer del texto del trabajo, hacen dudar más todavía de una identificación correcta. Por otro lado, la fotografía presentada por los autores, de un tripanosoma de "sangre humana" hace recordar más bien, por sus caracteres morfológicos, a los tripanosomas de la gran división "B", de la clasificación de HOARE & COUTELEN (33), es decir un tripanosoma robusto con membrana ondulante bien desarrollada y de blefaroplasto subterminal, bastante distinto por cierto, de las formas sanguíneas conocidas hasta ahora del *T. rangeli.*

GAJARDO-TOBAR & THIERMANN en 1950 (22) reportan el hallazgo de un tripanosoma morfológicamente igual al *T. rangeli,* en insectos de Chile de las especies *T. infestans* y *Mepraia spinolai* de las localidades de Paihuano, Collignay y Río Blanco de aquel país. Los autores refieren que ya habían observado algunos años antes las mismas formas flageladas, diferenciables, aún a fresco, de las correspondientes al *S.cruzi,* en los mismos triatóminos. Vale la pena resaltar que no sólo se encontraron infectadas "vinchucas" domiciliares, como también silvestres. En un xenodiagnóstico humano, se comprobaron elementos semejantes a las formas de *T. rangeli,* pero no fue posible continuar la observación. Fueron inoculadas 6 ratas blancas con material de los insectos, con resultados negativos por tripanosomas a los métodos directos y sólo uno de los xenodiagnósticos practicados fue positivo por *S. cruzi* (material mezclado?)

A pesar de que la nota de los autores chilenos reune datos relativamente exiguos, cremos que tiene un gran interés ya que hay dos hechos fundamentales que indican que posiblemente se trató de *T. rangeli*: la morfología de los flagelados en el invertebrado y la dificultad aparente de adaptación a uno de los animales de laboratorio. Después de los trabajos de FLOCH y col., tendríamos que decir, sin embargo, que no se puede asegurar en forma categórica con los datos existentes, que realmente se trató de aquel tripanosoma.

EL ASUNTO DEL *T. ARIARII*

En 1951, GROOT y col. en excelente trabajo (29), dan cuenta de una serie de casos humanos de tripanosomiasis encontrados en el Valle del Río Ariari en Colombia, de los cuales aislan un tripanosoma que denominan *T. ariarii sp. n.* Según los autores, la existencia de esa tripanosomiasis en aquel lugar ya había sido dada a conocer por RENJIFO y col. (50) y por GROOT y col. (26) en 1950. En ese mismo año, son publicadas dos notas más, dando cuenta de infecciones experimentales en animales de laboratorio (27), y de la primera inoculación en voluntario humano (28). Casos semejantes fueron señalados

también en otras regiones de Colombia: Puerto Wilches, San Faustino, Restrepo. El tripanosoma en cuestión es un flagelado delgado, de más o menos 31 μ. de largo, de cuerpo ondulado y membrana desarrollada, extremidades finas y pequeño blefaroplasto redondo situado algo alejado de la extremidad posterior. Fueron encontradas formas en división en sangre periférica, que según los autores son escasas en hombre y más frecuentes en ratón infectado experimentalmente. En los exámenes histopatológicos realizados a animales, no fueron observadas leishmanias.

Los autores logran comidas infectantes con *R. prolixus*, y describen las formas encontradas después en el insecto. Cultivan también el parásito con buen éxito en medio sólido de Geiman, y dan a conocer, prolijamente, las formas presentes en los cultivos.

Los resultados de las inoculaciones efectuadas por los autores colombianos, están resumidos en el Cuadro 3 (los detalles pueden verse en las publicaciones citadas).

CUADRO III

Resultados de las inoculaciones efectuadas por los AA. colombianos

ANIMAL INOCULADO	Edad	Material inoculado	Resultado	Métodos de diagnóstico
ratón blanco	recién nacidos	sangre humana	negativo	directos
ratón blanco	recién nacidos	heces *Rhodnius*	"	directos
Macaca mullata	———	"	"	directos y cultivo
ratón blanco	más de 6 días	cultivo	"	directos
ratón blanco (esplenectomizado)	———	"	"	directos
cobayo	———	"	"	directos y cultivo
Mono (*Saimiri sciureus*)	———	"	"	directos
Mono (*Aotus trivirgatus*)	———	"	"	directos
ratón blanco	menos de 6 días	"	positivo	directos
Didelphis p. paraguayensis	jóven	"	"	cultivo
Macaca mullata	———	"	"	cultivo
hombre	adulto	"	"	cultivo

(*) En estos últimos 3 casos no fue posible demostrar infección por métodos directos

La casuística de GROOT y col, abarcó 183 personas de la región mencionada, y en 67 de ellas fué posible demostrar tripanosomas. De esos casos, 27 fueron estudiados parasitológicamente, resultando que, en 26 de ellos se identificó *T. ariarii* puro y en un único caso había infección mixta con *S. cruzi*. En la misma zona fueron encontrados en varias oportunidades *R. prolixus* con in-

fección natural por formas de tripanosomas largas y finas, que fueron interpretadas por los autores como siendo del propio *T. ariarii.* También se encontró allí mismo, un perro y un mono demesticado (*Cebus fatuellus*) infectados naturalmente. Llama poderosamente la atención el hecho de que el mono que había sido capturado tiempo atrás en la selva vecina, vivía ahora en una casa en donde varias personas estaban infectadas.

De las inoculaciones efectuadas en voluntarios humanos, vale la pena subrayar que no fue observada ninguna manifestación clínica en los infectados. que mostraron siempre aparente buena salud. En uno de ellos el primer cultivo positivo se obtuvo a los 13 meses, y en el otro se logró a los 105 días, después de las inoculaciones, y en este último, los parásitos se demostraron hasta los 200 días. Es decir, la parasitemia se caracterizó por escaso número de tripanosomas circulantes, aparecimiento tardío de los mismos y persistencia de las formas en la circulación por tiempo prolongado.

Debemos decir desde ahora, que morfológicamente éste tripanosoma coincide tanto en el vertebrado como en el invertebrado con lo que hoy conocemos para el *T. rangeli.* Los autores al referirse a este último tripanosoma descrito de casos humanos de Guatemala, Venezuela y en la misma Colombia, aceptan que sean una especie "muy relacionada" con la de ellos pero que no lo identifican con él por la escases de datos existentes. Para probar tal aseveración, dan un cuadro que resume los conocimientos aportados hasta ese momento por los autores que han contribuido al estudio del *T. rangeli,* el cual trata de demostrar esas diferencias entre este tripanosoma y lo que ellos prefirieron llamar *T. ariarii.* A nuestro modo de ver, y como indicamos más adelante, el *T. ariarii* es el mismo *T. rangeli* para cuyos conocimientos habrán contribuído ahora notablemente GROOT y col, en Colombia[1]. Es verdad como los autores mismos lo dicen, que las inoculaciones a animales a partir de heces de insectos infectados en forma natural, hasta ese momento no habían tenido buen éxito, por motivos no bien determinados, pero también es verdad que se habían aislado por xenodiagnóstico de casos humanos, formas correspondientes a las de TEJERA y que a pesar de provenir de un vertebrado conocido, no se lograba infectar con ellas los animales de experimentación. Por otra parte, el mismo GROOT y col. que consiguieron infectar experimentalmente *R. prolixus* con *T. ariarii,* en ese entonces, tampoco tuvieron buen éxito en las inoculaciones a partir de material de insectos. Es decir, la misma dificultad también fue encontrada por ellos.

GROOT y col. consideraron pues, que era necesario dar un nuevo nombre al flagelado por ellos hallado debido a que no había datos suficientes que demostraran que el tripanosoma de TEJERA, correspondía a la forma humana de PIFANO, de DE LEÓN, y de H. DE PAREDES & PAREDES, ya que no se podían sacar conclusiones, por sólo la semejanza en los invertebrados, de la identidad

[1] Muy recientemente ha llegado a nuestras manos un nuevo trabajo de GROOT relatando un estudio comparativo entre el *T. ariarii* y el *T. rangeli* (cepas de Guatemala, de Venezuela y de Colombia) que lo llevó a la conclusión de que se trata del mismo protozoario. El trabajo en cuestión, que recibimos cuando el nuestro estaba para ser publicado, apareció en los *An. Soc. Biol. Bogotá* 6(3):109-126, con fecha de febrero de 1954 pero al parecer la revista fue editada y distribuida algún tiempo después.

de los tripanosomas. Ahora bien, conociendo los trabajos de DE LEÓN que dan fotografías de las formas sanguíneas humanas, y de las formas de los insectos encontradas en Guatemala, GROOT y col. no discuten, a pesar de que esas formas no tienen diferencias morfológicas con las de ellos, la posibilidad de que los casos de DE LEÓN fueran causados también por el *T. ariarii.* Las diferencias existentes hasta ese momento, encuentran pues explicación en una serie de factores inherentes a los métodos y condiciones de trabajo, y entre los cuales son fundamentales, el tipo y calidad del material empleado en las inoculaciones, los animales usados, medios utilizados para poner en evidencia la infección de los mismos, tiempo usado en las observaciones etc. Debemos tomar en cuenta además, las variaciones en la capacidad infectante, que pueden ocurrir en una misma especie de tripanosoma.

En 1951, GROOT (24), verifica la existencia de la misma tripanosomiasis en una nueva región de Colombia: fracción Mirador, Municipio de Nilo, Departamento de Cundinamarca, al encontrar un caso humano y dos perros infectados por un tripanosoma que identifica como *T. ariarii.* Las formas que autor considera correspondientes, también fueron halladas en los *Rhodnius* del lugar.

En otra nota, GROOT & URIBE (31), dan a conocer los resultados de inoculaciones practicadas a perros a partir de material proveniente de insectos infectados que, como ya vimos, hasta aquel momento no se habían logrado con resultados positivos. Los autores infectan 2 perros jóvenes con *T. ariarii* a partir de material del contenido cefálico de los *Rhodnius.* La infección se puso en evidencia por cultivos y a partir de los mismos se reproducen las formas sanguíneas en rata recién nacida. De esta rata infectaron algunos *R. prolixus* limpios. Por otro lado en otros 2 perros inoculados con contenido intestinal de los insectos, se obtuvo cultivo positivo por *T. ariarii* de uno de ellos (posteriormente también apareció el *S. cruzi*). Del otro perro se obtuvo un cultivo al parecer mixto. Tenemos así, la primera demostración del ciclo completo de este tripanosoma que parasita al hombre. Ahora bien la presencia de formas infectantes en la cabeza del insecto, está insinuando la existencia de un ciclo anterior para este tripanosoma, a diferencia del *S. cruzi* y de todos los tripanosomas del grupo "lewisi", lo cual no implica que no pueda haber además infección contaminativa como ocurre normalmente con el flagelado de Chagas, tal y como ha quedado demostrado experimentalmente por los autores colombianos. Terminan diciendo que se sienten autorizados definitivamente para considerar al *R. prolixus* como transmisor natural del *T. ariarii.*

En un trabajo más amplio, GROOT (25) insiste una vez más en sus principales hallazgos experimentales con el tripanosoma de Colombia. El autor observó que la invasión de la hemolinfa de insectos natural o artificialmente infectados por el flagelado, se daba con mucha constancia y subsecuente a ella el tripanosoma aparecía en las glándulas salivares. Infectando insectos de primer estadio y en estado de ninfa, pudo comprobar en una de sus experiencias, que era necesario que transcurieran entre 4 a 17 días, una vez alcanzado el estado adulto, para que fueran notados los flagelados en la hemolinfa.

En otros casos este asunto no se pudo determinar con precisión. Posteriormente era necesario también un período de tiempo que varió de 3 hasta 10 o más días para que las formas se instalaran en las glándulas salivares.

Haciendo picar ratas jóvenes por *R. prolixus* infectados, se notó que si éstos tenían menos de 6 días de contener tripanosomas en la hemolinfa, no lo transmitían a través de su picada. Por otro lado la transmisión en esa forma fue fácil con insectos de infección hemolinfática de más de 10 días. Además, en dos insectos infectados en primer estadio larval, se comprobó infección hemolinfática después de alcanzar el estado de ninfa: en uno, sacrificado, se encontró también infección de las glándulas salivares y el otro fue capaz de transmitir el *T. ariarii* por picada en rata.

Los datos apuntados acentúan una vez más la existencia de una evolusión anterior del flagelado en el invertebrado transmisor, necesitándose primero determinado espacio de tiempo para que el protozoario invada la hemolinfa del insecto y otro intervalo más, para que las formas aparezcan en las glándulas salivares, para así el hemotófago quedar en condiciones de transmitir el tripanosoma en el acto de la picada. Podemos agregar aquí, que siendo el ciclo biológico del *R. prolixus* relativamente rápido, el papel más importante en la transmisión por método "inoculativo" estaría a cargo de las formas adultas.

GROOT y col. (30) en un comentario sobre la nomenclatura del *T. rangeli* exponen una vez más las razones que los llevaron a considerar como nueva especie al *T. ariarii* hallado en Colombia. No entraremos a analizar en detalle el artículo, ya que no se encuentra ningún argumento nuevo en él y una vez más podemos apreciar que los datos presentados llevan siempre a establecer más una analogía que una diferencia entre los tripanosomas en cuestión.

UCROS & GERLIN en Colombia (57), realizando la técnica de fijación del complemento con antígeno de *S. cruzi*, reportan resultados negativos para tres sueros usados, de personas que habían presentado cultivos positivos para *T. ariarii*. Debemos decir que, los estudios inmunológicos en ese sentido precisan ser ampliados para llegar a cualquier conclusión definitiva.

EL *T. LEWISI* INFECTA AL HOMBRE?

En 1933, JOHNSON (34) reporta el hallazgo de tripanosomas morfológicamente idénticos al *T. lewisi* en un niño malayo, muy debilitado y de escasos meses que vivía en una casa con abundancia de ratas. Por 5 días los tripanosomas fueron numerosos en la sangre del paciente, para después desaparecer junto con la temperatura que el niño presentaba. El autor que es parco en su relato, expresa que el protozoario fue reconocido por los Profesores Thomson y Wenyon a quienes envió láminas del caso y los cuales lo identificaron como *T. lewisi*. Por último manifiesta simplemente, que se inocularon ratas y cobayos con sangre del paciente con resultados negativos.

Todo conduce a pensar que realmente se trató de un caso accidental de parasitismo humano por *T. lewisi.* Para explicar tal aberración hoy día sabemos por ejemplo, que la dieta vitamínica en el huésped, tiene una gran importancia en la infección por ciertos tripanosomas. Así BECKER y col. de acuerdo con VON BRAND (3) demostraron que la deficiencia de pantotenato en ratas, producía infecciones más intensas con *T. lewisi* y ya fue demostrado también que palomas con dieta excenta de complejo B, pueden adquirir infección por *T. brucei* para el cual, como se sabe, son normalmente refractarias. En otras palabras, se ha demostrado experimentalmente la importancia que tiene el estado nutricional de un determinado animal para la infección con tripanosomas que naturalmente tienen como huéspedes otros animales, guardando para ellos una especificidad bastante grande. La edad del animal es otro factor digno de tomarse en cuenta ya que conocemos la facilidad con que se infectan ratas jóvenes con *T. lewisi,* por ejemplo, en contraposición a la dificultad de lograr lo mismo en ejemplares viejos. Quizás en ésto encuentre explicación la falla de las inoculaciones efectuadas por JOHNSON.

Con base en el caso anterior, podría pensarse en la posibilidad de que algunos triatóminos domiciliares pudieran transmitir accidentalmente el *T. lewisi* al hombre y que quizás tal tripanosoma haya logrado adaptarse al *Rhodnius prolixus* y tenga alguna relación con lo que hoy conocemos como *T. rangeli* en América. Este triatómino como es sabido es de gran eclectisismo alimentario y se presenta a veces en cantidades alarmantes en los países en que precisamente se han registrado los casos de tripanosomiasis rangeli y en donde sin duda alguna son abundantes las ratas, huéspedes naturales del *T. lewisi,* en los domicilios. DIAS & SEABRA (10) citan varias especies de triatóminos (*T. infestans, T. protracta, T. rubrofasciata*) en los cuales, varios autores, no lograron infección experimental por *T. lewisi.* Nosotros mismos en experiencias realizadas con *R. prolixus* que se alimentaron repetidas ocasiones en ratas altamente infectadas por el tripanosoma, no conseguimos tal adaptación. Practicando disecciones en intervalos variados, se comprobó que bastaban 24 horas, en algunos casos, para que los tripanosomas se observaran en el contenido estomacal de los *Rhodnius* completamente paralizados.

Creemos pues que la infección humana por *T. lewisi,* debe considerarse como una cosa excepcional, para la cual posiblemente contribuirían una serie de factores de difícil asociación natural.

NUEVOS DATOS SOBRES EL *T. RANGELI*

Recientemente COUTINHO & NUSSENZWEIG (4) inocularon en la cavidad general de varias especies de "barbeiros" (estado ninfal), cultivo de *T. rangeli* de procedencia venezolana. En las especies *T. vitticeps, T. infestans,* y *R. prolixus,* se constató en todos los ejemplares inoculados, infección hemolinfática mientras que en los ejemplares de *P. megistus* tal cosa no ocurrió. En las heces de los insectos así infectados no se encontraron flagelados, ni tampoco en la

saliva de los que se examinaron. En la hemolinfa, dicen los autores, se encuentran formas libres de critidias y tripanosomas, predominando las primeras; también ocurren formas intracelulares redondeadas que interpretan como critidias arrolladas por mostrar una "formación flagelar" alrededor de las mismas. Las células que las poseen son consideradas como de naturaleza fagocitaria y en las cuales pueden evolucionar los parásitos.

Por xenodiagnóstico artificial, se alimentaron ejemplares de triatóminos de las mismas especies mencionadas lográndose infección de todas ellas. La hemolinfa no presentó flagelados aunque el tubo digestivo presentara abundantes formas.

Los autores obtienen infección experimental en ratas recién nacidas y en perros de un mes de edad, a partir de heces de esos insectos demostrando el flagelado en sangre periférica.

Por último los autores sugieren inocular "material sospechoso" de contener *T. rangeli* en la cavidad general de triatóminos ya que a pesar de que el *S. cruzi* también es capaz de desarrollarse allí, la diferenciación ulterior se torna más fácil.

Realmente el trabajo de los autores brasileños además de tener el interés de demostrar que con facilidad el *T. rangeli* infecta otros triatóminos que tal vez pueden servir de sus vectores naturales en países en que no existe o está limitado a ciertas zonas el *R. prolixus* (en caso de que el reservorio natural sí exista) tiene una importancia mayor, que ni los mismos autores vieron (no se señala ni en el resumen), y el hecho de que por la primera vez se obtienen inoculaciones positivas a animales de laboratorio a partir de heces de insectos conteniendo *T. rangeli* "típicos" (cepa procedente de Venezuela cedida por el Dr. Pifano), lo cual ya sería un argumento de peso para clamar por la identidad de este tripanosoma y el *T. ariarii* de GROOT y col. Los autores no hicieron tampoco xenodiagnósticos en los animales inoculados con lo cual el trabajo hubiera quedado más completo.

Hasta mayo de 1952, PIFANO, según cita PESSÔA, (44) había verificado en Venezuela 238 casos humanos de tripanosomiasis rangeli de los cuales 38 presentaron concomitantemente el *S. cruzi*. Además refiere 13 perros parasitados por *T. rangeli*, 4 de los cuales con asociación con *S. cruzi*. Las determinaciones se hicieron en su mayoría por xenodiagnóstico.

UN TRIPANOSOMA MAS QUE EVOLUCIONA EN TRIATOMINOS: *T. DIASI*

En 1952, DEANE & MARTINS (6) encuentran un mono (*Cebus apella apella*) de la región Amazónica del Brasil, parasitado por escasas formas de un tripanosoma que fue capaz de evolucionar en triatóminos. Se trata de un tripanosoma de 43 μ. de largo, relativamente ancho, de extremidades algo afiladas, blefaroplasto pequeño, alargado y marginal, alejado de la extremidad posterior y membrana bien desarrollada. Lo consideran como una nueva especie que deno-

minan *T. diasi.* Un número considerable de insectos de las especies *P. megistus, T. infestans, y R. prolixus,* se alimentaron en el mono, infectándose ejemplares de las tres especies. Fuera del tubo digestivo no fue posible demostrar los flagelados en ninguna otra región de los insectos. Los autores describen todas las formas por ellos encontradas en el contenido intestinal de los triatóminos. Logran cultivar el tripanosoma a partir de sangre del mono en medios corrientes usados para tal propósito. A partir de sangre del mono y de material de insectos, inoculan ratones (adultos y recién nacidos), cobayos, perro (recién nacido) y monos del género *Cebus* (2 adultos y uno joven) con resultados negativos en todos los casos.

Los autores comparan su tripanosoma con algunos otros conocidos de vertebrados, distinguiéndolo de *T. rangeli,* el cual encuentran más estrecho y de blefaroplasto puntiforme. También establecen diferencias con el *T. cebus* que es menor que el *T. diasi* y con comportamiento biológico diferente.

Realmente el tripanosoma de los autores brasileños en su forma sanguínea y según las descripciones y diseños, parece tener características suficientes que lo individualizan del *T. rangeli.* El hallazgo es de interés porque demuestra un nuevo tripanosoma de mono, capaz de evolucionar en insectos triatóminos.

UN PROBLEMA DE NOMENCLATURA

Recientemente, E. DIAS (9) lanzó la hipótesis de que el *T. escomeli* y el *T. rangeli* sean la misma cosa, en cuyo caso el primer nombre tendría prioridad sobre el segundo. En efecto, ESCOMEL (12) encontró en Perú en 1919, por la primera vez, un tripanosoma en la sangre de un paciente de 40 años, cuya descripción el autor da, acompañada de una figura a cámara clara. El mismo trabajo original es publicado en castellano al año siguiente (13), con la misma figura reproducida en colores lo que permite apreciar mejor el aspecto de los tripanosomas encontrados por ESCOMEL. Por las características morfológicas entre las que sobresale el pequeño blefaroplasto, y por sus dimensiones (20 a 40 μ.), YORKE (60) consideró al parásito como siendo diferente del *S. cruzi* y lo denomina *T. escomeli* (recordar que el caso de ESCOMEL siempre se ha tenido como el primer caso de enfermedad de Chagas del Perú y que *T. escomeli* figura hoy día entre la sinonimia del *S. cruzi*).

Nosotros compartimos la opinión de YORKE pues realmente ni la descripción, ni los diseños de aquel autor concuerdan con la morfología típica del *S. cruzi.* Ahora bien, si llegamos a admitir que el *T. rangeli* y el *T. escomeli* son un mismo tripanosoma que se puede encontrar parasitando al hombre en algunos países de nuestro continente, tendríamos que dar prioridad al *T. escomeli* pasando el *T. rangeli* a ser su sinónimo. (el *T. escomeli* Yorke fue descrito en marzo y el *T. rangeli* Tejera en julio del año 1920).

DATOS EXPERIMENTALES

INOCULACIONES CON *T. ARIARII*

Tuvimos oportunidad de inocular ratas y ratones jóvenes con cultivos ricos de *T. ariarii* (*T. rangeli* cepa *ariarii*) de procedencia colombiana y mantenido en medio de Noguchi. En primer lugar, se inocularon 3 ratas de tres días de nacidas y 6 ratones de seis días de edad por vía intraperitoneal. El cultivo usado, de un mes y una semana, tenía numerosos repiques anteriores en el laboratorio (subcultivos). Algunos de los animales se examinaron diariamente a partir del siguiente día de la inoculación y otros en días alternados, por observación a fresco de sangre de la cola. Todos los animales fueron negativos por tripanosomas. En otra oportunidad se inoculan 5 ratones y 4 ratas todos de tres días de nacidos, con cultivo de un mes.. En uno de los ratones se observó al 5º día de la inoculación un único tripanosoma a fresco en solamente una de las varias preparaciones hechas. Por otro lado en una de las 4 ratas fue posible demostrar un tripanosoma en las mismas condiciones anteriores, 7 días después de la inoculación. Una tercera tentativa se hizo posteriormente en ratones de cuatro días de nacidos sin lograr demostrar infección en ninguno de ellos. Tanto el ratón como la rata en que se demostró la "infección" no presentaron en los días subsiguientes ninguna anormalidad, ni nos fue posible hallar más flagelados en los exámenes practicados posteriormente.

Los datos anteriores difieren de los encontrados por Groot y col., en que nuestra cepa se comportó aparentemente como menos virulenta que las formas de cultivo por ellos empleadas. Es decir, mientras los autores colombianos infectan con relativa facilidad ratones y ratas recién nacidos (principalmente de menos de seis días), nosotros sólo conseguimos una infección fugaz (si es que se puede hablar de infección) en un ejemplar de cada uno de esos animales de laboratorio. Atribuímos esa mayor dificultad principalmente a la edad de los cultivos que como ya quedó dicho contaban con numerosos repiques en el laboratorio con fines de conservación lo cual además, es una cosa conocida en este grupo de tripanosomas fácilmente cultivables, como acontece por ejemplo con el propio *T. lewisi.*

ALGUNAS EXPERIENCIAS CON EL *T. RANGELI*

Como ya tuvimos oportunidad de mencionarlo al principio de estas líneas, se nos presentó recientemente la oportunidad de trabajar con una cepa de *T. rangeli* de procedencia venezolana con la cual realizamos algunas experiencias que relataremos y discutiremos en estos párrafos finales.

Varios lotes de *R. prolixus* (ninfas) fueron inoculados con cultivo en la cavidad general. A las observaciones de COUTINHO & NUSSENZWEIG (4) ya relatadas, podemos agregar las siguientes. A las 48 horas, después de la inoculación, es posible observar la predominancia de formas gruesas en división que con pequeño aumento presentan un aspecto en V bastante característico (fig. 1). Tres días después ya es posible encontrar una cantidad grande de flagelados, con predominio casi absoluto de critidias largas y finas que también son las más abundantes en todo el curso de la infección (Fig. 2). Unos 8 a 10 días después de la inoculación se comienza a notar una disminución en el número de flagelados cuyos movimientos se han hecho más lentos. Al cabo de unas tres semanas los protozoarios son más escasos y se notan algunas formas en aparente estado degenerativo. En esas condiciones, un repasto sanguíneo por parte de los *Rhodnius* no modifica el curso de la infección en relación a ejemplares testigos no alimentados. Aproximadamente mes y medio después, los flagelados son sumamente escasos y a veces no aparecen en una simple gota de hemolinfa. Los tiempos que damos aquí están influenciados principalmente por la riqueza del inóculo, lo que debe tomarse en cuenta.

Es interesante hacer notar que la infección se acompaña de un aumento concomitante y paralelo en el número de células con predominio de fagocitos (apreciación cualitativa).

Como notaron COUTINHO & NUSSENZWEIG (4), es posible encontrar flagelados, además de libres en la hemolinfa, dentro de células fagocitarias con el aspecto de critidias arrolladas. Efectivamente comprobamos el hallazgo pero al contrario de los autores mencionados, creemos que se trata de critidias endocelulares condenadas a sufrir el proceso digestivo de las células fagocitarias y no de formas que llevarán a cabo ulterior multiplicación dentro de las mismas (Fig. 1). En efecto, algunas de esas formas se hallan en vías de desintegración y con el avance de la infección los fagocitos se van cargando de restos nucleares, parte de los cuales, por lo menos, deben corresponder a los flagelados.

Todo lleva a creer que el tripanosoma se comporta en la hemolinfa como en un medio de cultivo, presentando las mismas fases de crecimiento que presenta en el tubo de ensayos. La fagocitosis que sería el principal medio de defensa del insecto no altera o altera muy poco el curso del desarrollo del protozoario, dada la intensidad de su multiplicación.

De los *Rhodnius* inoculados cuyas glándulas salivares fueron disecadas tenemos los siguientes resultados. De 2 adultos con un mes de infección hemolinfática, presentando pocos parásitos en ese momento, las glándulas fueron negativas. En un adulto con dos meses de infección hemolinfática sin parásitos aparentemente en la hemolinfa las glándulas también estaban negativas. En un adulto con dos meses de infección y con muy escasos parásitos en la hemolinfa, en el momento de la experiencia, se encontró una masa de flagelados, unos enredados en los otros, en una glándula salivar, sin que podamos precisar el local. En 2 adultos con dos meses de infección hemolinfática y con hemolinfa ahora aparentemente negativa, también se encontraron sendas masas de flagelados en una de sus respectivas glándulas. En uno de estos insectos esas formas se en-

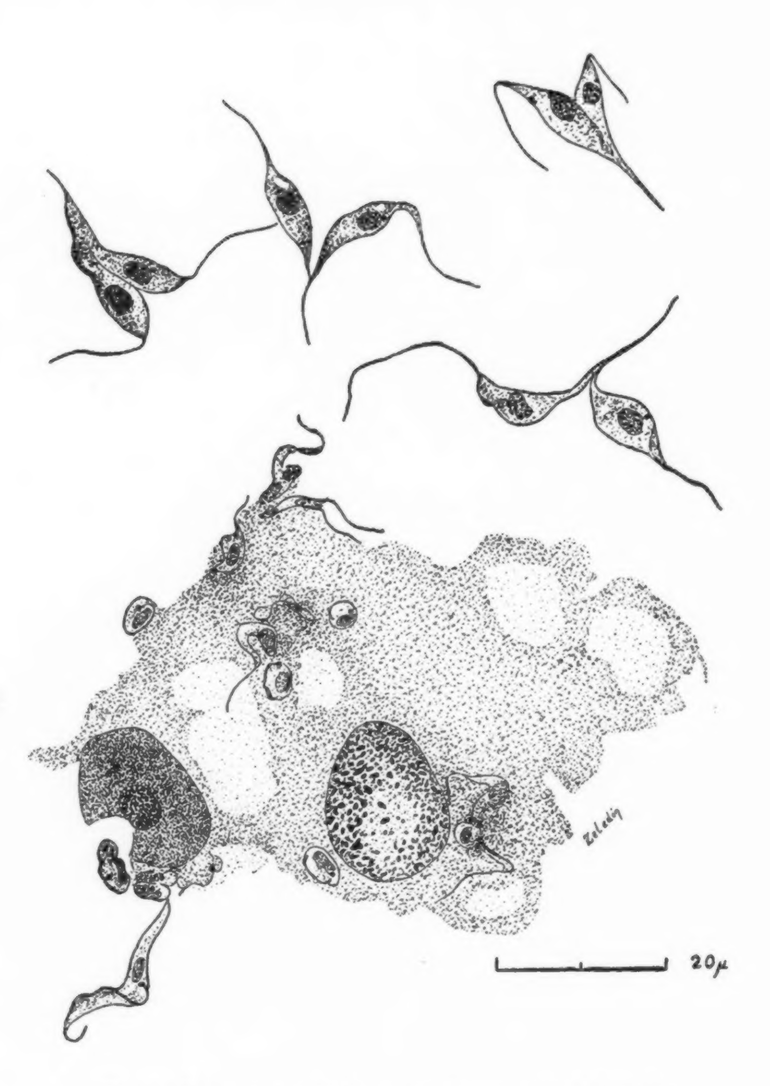


Fig. 1: En la parte superior se ven formas características de *T. rangeli* en división, a las 48 horas de infección hemolinfática en *R. prolixus*. Abajo, puede apreciarse una gran célula fagocitaria con flagelados en su interior. Del lado izquierdo de esa célula puede apreciarse otro hemocito de tipo micronucleocito (6 días de infección hemolinfática).

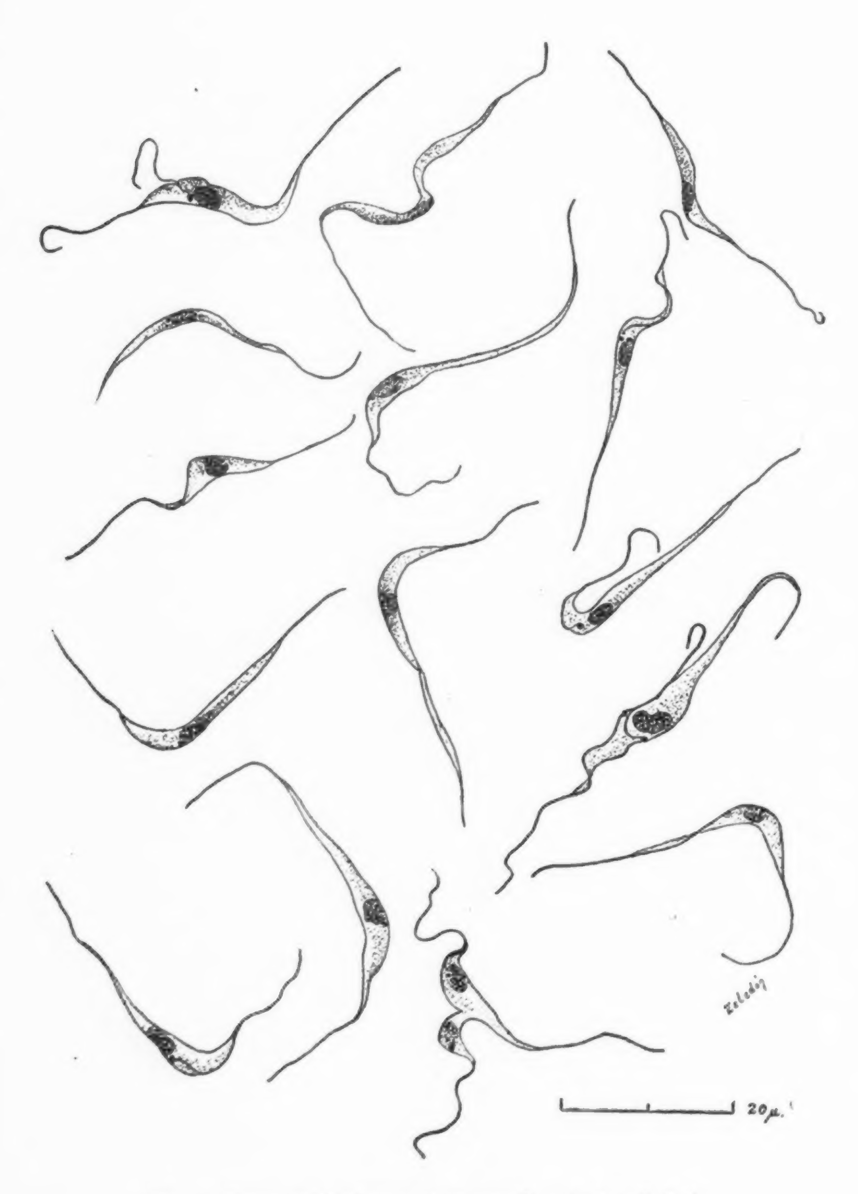


Fig. 2: Formas predominantes de *T. rangeli* en la hemolinfa de *R. prolixus* seis días después de la inoculación. Notar el aspecto flageliforme que a veces presenta la extremidad posterior del protozoario.

contraban en la porción bulbosa situada cerca de la salida de la glándula. En el otro no se pudo precisar el local y los flagelados sólo fueron vistos después de reventar la glándula bajo la presión del cubreobjetos. El aspecto de esas formas, que fueron relativamente escasas, era el de critidias largas, principalmente, algunas en activa reproducción. Dos *Rhodnius* más fueron disecados tres meses y una semana después de la inoculación hemolinfática. La hemolinfa, después de un curso de infección normal se había presentado negativa aproximadamente mes y medio después de la inyección de tripanosomas. En el momento de la disección ambos insectos presentaban nuevamente bastantes flagelados en aquel líquido. En uno de ellos no se encontró parásitos en las glándulas pero si llamó nuestra atención la cantidad de "rosetas" o formas de reproducción en las regiones adyacentes a las mismas (conductos salivares?) y en la región cefálica. En el último *Rhodnius,* la única glándula que fue posible aislar mostró, al reventarla enorme cantidad de flagelados en su contenido.

La disección de los insectos fue hecha manteniéndolos dentro de solución salina, en una placa de petri con fondo de parafina, y una vez obtenidas las glándulas eran lavadas en la misma solución y observadas al microscopio primero enteras y después entre lámina y laminilla.

No cabe duda pues, de que hay una tendencia marcada por parte de los flagelados a invadir las glándulas salivares a partir de la infección hemolinfática, al parecer asegurándose su subsistencia en aquel local. Todo indica además que una vez alcanzadas las glándulas se produce una activa multiplicación del protozoario *in situ,* con un aumento gradual de su número en relación directa al tiempo de infección. A partir de esas formas glandulares, que van a cerrar el ciclo anterior del protozoario, puede darse una segunda invasión de la hemolinfa, que posiblemente se mantiene por el resto de la vida del insecto.

Al respecto queremos mencionar un interesante trabajo de WIGGLESWOTH (59) referente al metabolismo de la hemoglobina en varios insectos hematófagosi. Trabajando entre los *Triatominæ* con *Triatoma infestans, T. brasiliensis Eutriatoma sordida* y *Rodnius prolixus,* encontró una diferencia fundamental para estas especies: sólo en el *R. prolixus* se almacena en las glándulas salivares, protohematina combinada, en la forma de pigmento semejante a hemalbúmina. Nosotros relacionamos este hecho con la tendencia del *T. rangeli* de evolucionar en condiciones óptimas en las glándulas del *R. prolixus* después de que los trabajos de LWOFF (39), MC RARY y col. (41) y otros, han demostrado la necesidad de hemoglobina o más bien de su grupo prostético (hematina), como factor de crecimiento, en el desorrollo de tripanosómidos sanguícolas, en particular del *S. cruzi.*

Por último, inoculamos los siguientes animales, con material de cultivo algunos, y con hemolinfa de insectos otros, sin haber podido demostrar en ninguno de ellos la infección tripanosómica, ni por exámenes directos ni por xenodiagnósticos en los casos en que se empleó este último método:

Ratones: dos lotes recién nacidos, unos inoculados con hemolinfa y otros con cultivo en medio de Nöller por vía intraperitoneal. Fueron hechos repetidos exámenes a fresco.

Monos: 2 *Cebus fatuellus* adultos. Uno de ellos inoculado con cultivo en medio de Nöller vía subcutánea; diez días después se le practica un xenodiagnóstico y muere ese mismo día accidentalmente. El segundo *Cebus* se inocula con cultivo en medio de Noguchi. Se practicaron exámenes a fresco y dos xenodiagnósticos, el primero un mes después de la inoculación y el segundo aproximadamente tres meses después.

Perros: 2 perritas de más o menos 20 días. A la primera, inoculada con cultivo en medio de Noguchi por vía intraperitoneal, se le practicaron repetidos exámenes directos y dos xenodiagnósticos, uno 12 días después de inoculada y el otro un mes después del primero. La otra perrita fue inoculada con hemolinfa y además de los exámenes a fresco, se le hizo un xenodiagnóstico un mes después.

Cobayos: 2 ejemplares de más o menos un mes de edad inoculados: uno con hemolinfa por vía subcutánea y el otro con cultivo en medio de Noguchi vía peritoneal. Se hicieron exámenes directos y xenodiagnósticos mes y medio después de la inoculación.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El autor hace una revisión cronológica completa de la literatura sobre el *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920 y la nueva tripanosomiasis neotropical, dividiéndola convenientemente en capítulos para una mejor comprensión y exposición del asunto.

Son hechos además los comentarios y las críticas que a juicio del autor cada trabajo sugiere, tratándose de poner orden en los conocimientos actuales sobre el tema, aportados principalmente por los investigadores de Venezuela, Guatemala y Colombia, países en donde se han reportado los casos humanos.

En cuanto a los tripanosomas semejantes en varios aspectos al *T. rangeli* y aislados de algunos animales en la Guayana Francesa, se llama la atención para el *T. cebus* Floch & Abonnenc, 1949, que realmente no presenta diferencias fundamentales con aquel tripanosoma humano, a pesar de que su estudio fue incompleto, por lo que podría considerarse su sinónimo. Además, se lanza la hipótesis de que el huésped vertebrado natural del *T. rangeli* sea un mono americano.

Referente al flagelado encontrado una vez en Chile en insectos triatóminos, no puede considerarse por ahora como *T. rangeli,* y en opinión del autor el caso humano reportado en la Argentina no debe tomarse en cuenta puesto que no fue debidamente documentado, dejando dudas de interpretación.

El asunto del *T. ariarii* Groot, Renjifo & Uribe. 1951, es abordado ampliamente demostrándose que no han existido razones de peso para considerarlo como nueva especie y las diferencias que los autores pretendían encontrar eran enteramente aparentes.

Como ya señalamos, recientemente el mismo GROOT ha llegado a la conclusión de que *T. rangeli* y *T. ariarii* son una misma cosa, al descubrir un ciclo anterior para el primero, ahora confirmado por nosotros.

También se llama la atención sobre la incapacidad del *T. lewisi*, que ya fue encontrado una vez parasitando al hombre, de evolucionar en el intestino de *Rhodnius prolixus*, alejándose así la hipótesis de cualquier semejanza con el *T. rangeli*.

De la literatura se desprende que el *T. rangeli* por el momento, no se muestra patógeno para el hombre y que los casos humanos se caracterizan por una persistencia del tripanosoma en la circulación y en número muy escaso.

En la segunda parte del trabajo, son presentados algunos datos experimentales obtenidos con la cepa "*ariarii*" de Groot y col. y con el *T. rangeli* de origen venezolano.

Con la muestra "*ariarii*" se inocularon ratas y ratones recién nacidos y solamente en uno de cada uno de esos animales se descubrió infección por examen a fresco sugiriéndose una pérdida de virulencia del tripanosoma por su conservación "in vitro".

Con el *T. rangeli* de Venezuela fueron realizadas varias experiencias. Son inoculados *R. prolixus* en la cavidad general y se observa la evolución del flagelado en diversos períodos, sugiriéndose que el protozoario se comporta en forma semejante a como lo hace en los cultivos artificiales. Las formas de critidias encontradas dentro de los fagocitos de la hemolinfa no son consideradas como viables.

Al hacer la disección de los insectos inoculados, tiempo después de haberse establecido la infección, se pudo demostrar la ulterior reproducción que el protozoario lleva a cabo en las glándulas salivares de los mismos, tal y como había sido demostrado primero por Groot y col. con la muestra "*ariarii*" en Colombia. Se piensa que a partir de esas formas glandulares se siguen dando nuevas infecciones hemolinfáticas. Basado en un trabajo de Wigglesworth el autor encuentra una estrecha relación entre el pigmento hematínico almacenado en las glándulas salivares del *R. prolixus* y la evolución del *T. rangeli* en aquel lugar.

Por último son inoculados varios animales (ratones, ratas, monos *Cebus*, perros y cobayos) con hemolinfa de insectos y con cultivos de *T. rangeli* sin lograr demostrar infección ni por examen a fresco (ratones y ratas) y ni por este método y xenodiagnóstico (monos, perros, cobayos) en ninguno de ellos. Se demuestra así una vez más las dificultades que se tienen para obtener la forma sanguínea de este tripanosoma. Como factores fundamentales en el caso de los cultivos y que contribuyen al fracaso de las inoculaciones, pueden mencionarse la edad de los mismos (número de repiques) y el medio usado, además de los inherentes a la biología y fisiología de algunos *Trypanosomidae*

SUMMARY

A complete chronological review is presented of the literature on *Trypanosoma rangeli* Tejera 1920 and on the new neotropical trypanosomiasis. Critical

notes are made, evaluating the contributions of the several investigators in Venezuela, Colombia, and Guatemala, where the human cases have been reported.

Regarding trypanosomes similar in certain aspects to *T. rangeli* and isolat ed from some animals in French Guiana, *T. cebus* Floch and Abonnenc is noted as presenting in fact no fundamental differences with *T. rangeli,* notwithstanding that its study was incomplete, for which reason it is considered a synonym of the latter species. The hypothesis is offered that the natural vertebrate host of *T. rangeli* is an American monkey.

As to the flagellate reported once from Chile in triatomine insects, it can not be held to be *T. rangeli;* and the human case reported from Argentina, in the author's opinion, should not be taken in consideration because it was not properly documented, leaving doubts in its interpretation.

The matter of *T. ariarii* Groot, Renjifo and Uribe 1951 is discussed in detail, concluding that there is not enough evidence to consider it a separate species, and that the differences reported by the authors were merely apparent — a conclusion arrived at by GROOT himself in a later publication.

Stress is laid on the inability of *T. lewisi,* which has been reported once in man, to evolve in the intestine of *Rhodnius prolixus,* thus eliminating the hypothesis of its identity with *T. rangeli.*

T. rangeli appears, from the literature, to be non pathogenic on man; human cases are characterised by the persistence and small number of the trypanosomes in the blood stream.

Experimental data are presented, obtained with Groot's *"ariarii"* strain and with Venezuelan *T. rangeli.* New-born rats and mice were inoculated with *"ariarii"* stock; only one of each showed infection in fresh material. A loss of virulence of the trypanosome is suggested, due to its cultivation *in vitro.*

Several experiments were carried out with the Venezeuelan *T. rangeli.* Some specimens of *R. prolixus* were inoculated in the general cavity, and the evolution of the flagellate was observed in several stages, the protozoan appearing to behave as in artificial culture media. Crithidial forms found within the phagocytes of the hemolymph are not considered viable.

Further reproduction of the protozoan was observed in the salivary glands of inoculated insects dissected some time after infection had become established, as GROOT *et al.* had succeeded in showing for the *"ariarii"* strain in Colombia.

New hemolymphatic infections are thought to follow from these glandular forms. Following Wigglesworth's opinion, the writer finds a close relationship between the hematinic pigment stored in the salivary glands of *R. prolixus* and the evolution of *T. rangeli* in them.

Lastly, mice, rats, *Cebus* monkeys, dogs, and guinea pigs were inoculated with insect hemolymph and with cultures of *T. rangeli.* No infection was demonstrated either by examination of fresh material (mice and rats) or by that method and xenodiagnosis (monkeys, dogs, guinea pigs) in any of the test animals.

Once again the difficulty is evidenced of obtaining blood forms of this trypanosome. The age of the cultures (the number of transfers) and the medium.

used are listed as fundamental factors contributing to failure of the inoculations, besides those inherent to the biology and physiology of certain Trypanosomidae

BIBLIOGRAFIA

1. BORZONE, R. A., P. R. LAPIEZA-CABRAL & M. AIZEMBERG
   1949. Primera observación argentina de *Trypanosoma rangeli* (Tejera). (Nota previa). *Sem. méd. (B. Aires)* 56(34):348-349. (Cit. in 2).

2. BORZONE, R. A., P. LAPIEZA-CABRAL, J. M. A. DE TOLEDO & M. AIZEMBERG
   1950. Una nueva tripanosomiasis americana en la Argentina. Hallazgo de *Trypanosoma rangeli* (Tejera, 1920) en hombre y perro. *Sem. méd. (B. Aires)* 57(23):993-998.

3. BRAND, T. VON
   1952. *Chemical physiology of endoparasitic animals.* X + 339 pp. Academic Press Inc., Publishers, New York.

4. COUTINHO, J. O. & V. NUSSENZWEIG
   1952. Infecção experimental de triatomíneos pelo *Trypanosoma rangeli* Tejera, 1920. *Folia clin. biol.,* 18(3):181-188.

5. CHAGAS, C.
   1909. Nova tripanozomiaze humana. Estudos sobre a morfolojia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp.* ajente etiolojico de nova entidade morbida do homen. *Mem. Inst. Osw. Cruz,* 1(2):159-218.

6. DEANE, L. M. & R. MARTINS
   1952. Sobre un tripanosoma encontrado en macaco da Amazonia e que evolui em triatomideos. *Rev. brasil. malar. D. Trop.* 4(1):47-61.

7. DIAS, EMMANUEL
   1934. *Trypanosoma cruzi ou Schizotrypanum cruzi? Mem. Inst. Osw. Cruz,* 29(1): 203-215.

8. DIAS, EMMANUEL
   1939. O genero *Schizotripanum* Chagas, 1909. *Mem. Inst. Osw. Cruz,* 34(2):193-211.

9. DIAS, EMMANUEL
   1952. Doença de Chagas nas Américas. V. Equador e Peru. *Rev. brasil, Malar. D. Trop.,* 4(4):319-325.

10. DIAS, E. & C. A. CAMPOS-SEABRA
    1943 Sobre o *Trypanosoma conorbini,* hemoparasito do rato trasmitido pelo *Triatoma rubrofasciata.* Presença do vector infectado na cidade do Rio de Janeiro. *Mem. Inst. Osw. Cruz,* 39(3):301-330.

11. DIAS, E. & J. F. TORREALBA

1943. Verificação de flagelados semelhantes ao *Trypanosoma rangeli* Tejera, en *Rhodnius prolixus* alimentados em caso de doença de Chagas na Venezuela. *Mem. Inst. Osw. Cruz,* 39(3):265-278.

12. ESCOMEL, E.

1919. La trypanosomiase humaine existe dans les forêts orientales du Pérou. *Bull. Soc. Path. exot.* 12(10):723-726

13. ESCOMEL, E.

1920. Comprobación clínica y micróscópica de la existencia en el Perú de la tripanosomiasis americana. *An. Fac. Med. Lima,* 5:14-17.

14. FLOCH, H.

1941. Sur un nouveau Trypanosome de *Ateles paniscus* en Guyane Francçaise. *Inst. Past. Guy. Terr. L'Inini,* Public. N° 9,4 pp.

15. FLOCH, H., P. DE LAJUDIE & E. ABONNENC

1941. Un Trypanosome d'un édenté (*Myrmecophaga tridactyla*) susceptible l'évoluer dans le tube digestif de *Rhodnius prolixus. Inst. Past. Guy. Terr. L'Inini,* Public. N. 25, 6 pp.

16. FLOCH, H. & E. ABONNENC

1942. Trypanosomes évoluant dans le tube digestif de *R. prolixus. Inst. Past. Guy Terr. L'Inini,* Public. N° 54, 2 pp.

17. FLOCH, H. & E. ABONNENC

1948. Trypanosome de *D. marsupialis* dont les formes métacycliques chez *R. prolixus* et *T. rubrofasciata* ressemblent à celles de *T. myrmecophagæ. Inst. Past. Guy. Terr. L'Inini,* Public. N° 171, 6 pp.

18. FLOCH, H. & E. ABONNENC

1949. Sur un trypanosome et un schizotrypanosome de singe évoluant chez les triatomidés et inoculable aux animaux de laboratoire; leur rapports avec *T. rangeli* Tejera. 1920 *Inst. Past. Guy. Terr. L'Inini,* Public. N° 189, 12 pp.

19. FLOCH, H. & E. ABONNENC

1949. Trypanosomes de mammiferes sylvestres autres que *S. cruzi* en Guyane Française. *Inst. Past. Guy. Terr. L'Inini.* Public. N° 193, 14 pp.

20. FLOCH, H. & E. ABONNENC

1949. Sur la nouvelle trypanosomiase américaine. *Inst. Past. Guy. Terr. L'Inini,* Public. N° 194. 6 pp.

21. FLOCH, H. & E. ABONNENC

1949. Sur un trypanosomide de singe infectant naturellement la cavité générale de *Triatoma rubrofasciata* et celle de *Rhodnius prolixus. Inst. Past. Guy. Terr. L'Inini, Public.* N° 201, 8 pp.

22. GAJARDO-TOBAR, R. & E. THIERMANN

1950. Comprobación de la existencia de un nuevo Trypanosoma en el país. *Bol. Inf. parasit. chilenas,* 5(2):23-25.

23. GAMINARA, A.
1923. Estudio experimental sobre *S. cruzi* y enfermedad de Chagas en el Uruguay. *An. Fac. Med. Montevideo,* 8(3-4):311-359.

24. GROOT, H.
1951. Nuevo foco de Trypanosomiasis humana en Colombia. *An. Soc. Biol. Bogotá,* 4(6):220-221.

25. GROOT, H.
1952. Further observations on *Trypanosoma ariarii* of Colombia, South America. *Amer. Jour. trop. Med. & Hyg.,* 1(4):585-592.

26. GROOT, H., S. RENJIFO & C. URIBE
1950. Contribución al estudio de tripanosomas humanos y de animales en Colombia. II Nota preliminar sobre un tripanosoma humano del Valle del Río Ariari, Intendencia Nacional del Meta. *Rev. Hig. Bogotá,* 24:13(Cit. in 29).

27. GROOT, H., S. RENJIFO & C. URIBE
1950. Nuevos datos sobre *Trypanosoma ariarii. An. Soc. Biol. Bogotá,* 4(3):81-84.

28. GROOT, H., S. RENJIFO & C. URIBE
1950. Nota preliminar sobre la inoculación a un voluntario humano con *Trypanosoma sp.* (*ariarii*). *An. Soc. Biol. Bogotá,* 4(3):99-103.

29. GROOT, H., S. RENJIFO & C. URIBE
1951. *Trypanosoma ariarii* n. sp. from man found in Colombia. *Amer. Jour. trop. Med.* 31(6):673-691.

30. GROOT, H., S. RENJIFO & C. URIBE
1951. Algunas consideraciones sobre el llamado *Trypanosoma rangeli. An. Soc Biol. Bogotá,* 4(6):225-230.

31. GROOT, H. & C. URIBE
1951. Nota preliminar sobre transmisión experimental de *Trypanosoma ariarii. An Soc. Biol. Bogotá,* 4(6):221-225.

32. HERNÁNDEZ DE PAREDES, C. & M. R. PAREDES
1949. Un caso de infección humana por *T. rangeli. Rev. Fac. Med. Bogotá,* 18(4)· 343-375.

33. HOARE, C. A. & F. COUTELEN
1933. Essai de classification des trypanosomes des mammifères et de l'homme basée sur leurs caractères morphologiques et biologiques. *Ann. Parasit. hum. comp.* 2(3):196-200.

34. JOHNSON, P. D.
1933. A case of infection by *Trypanosoma lewisi* in a child. *Trans. rol. Soc. trop. Med. Hyg.* 26(5):467-468.

35. LEÓN, J. R. DE
1942. Nota preliminar acerca de la Enfermedad de Chagas en Guatemala. *Rev. Cruz Roja Guatemalteca,* 9(5) (Cit. in 42 y 43).

36. LEÓN, J. R. DE

1946. *Contribución al estudio de la Enfermedad de Chagas en Guatemala.* Trab. presentado al I Congreso Inter. Med. Rio de Janeiro, Poligrafiado 10 pp.

37. LEÓN, J. R. DE

1949. El *Trypanosoma rangeli* observado en seres humanos en Guatemala. *Public. Inst. Inv. Cient.* N°3, 35 pp.

38. LEÓN, J. R. DE

1950. Un nuevo foco de tripanosomiasis humana por el *Trypanosoma rangeli* descubierto en Guatemala. *Public. Inst. Inv. Cient.* N°4, 19 pp.

39. LWOFF, M.

1931. La nature de la substance du sang indispensable aux Trypanosomides. *C. R. Soc. Biol.* 107:1234-1236.

40. MAYER, M.

1950. Human trypanosomiasis of the neotropical region produced by *Trypanosoma rangeli* Tejera. *5° Congreso Int. Microbiol.* Río de Janeiro, p. 145-146.

41. MC.RARY, W L., E. R. NOBLE & E. L. TONDEVOLD

1952. Blood factors in the nutrition of *Trypanosoma cruzi. Science* 115(2985):288

42. MONTENEGRO, M. L.

1943. *Contribución al estudio de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas en Guatemala.* Tesis. Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional. Guatemala. 74 pp.

43. PEÑALVER, L. M., J. FAJARDO & F. J. AGUILAR

1953. Aportes al conocimiento de la enfermedad de Chagas en Guatemala. *Rev. Col. Med. (Guatemala)*, 4(1):20-35.

44. PESSÔA, S. B.

1954. *Parasitologia Medica.* 4 ed., 1026 pp. Livraria Editora Guanabara, Ed., Rio de Janeiro.

45. PIFANO, F.

1941. La enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy, Venezuela. *Gac. méd. Caracas.* 48(4):209-216.

46. PIFANO, F., M. MAYER, R. MEDINA & H. BENAÍM-PINTO

1948. Primera comprobación de *Trypanosoma rangeli* en el organismo humano por cultivo de sangre periférica. *Arch. venez. Patol. trop.* 1(1):1-31.

47. PIFANO, F., L. M. PEÑALVER, R MEDINA & E. DOMÍNGUEZ

1948. La infección natural del perro por el *Trypanosoma rangeli.* Primera comprobación de un reservorio vertebrado extra-humano del protzoario de la naturaleza. *Gac. méd. Caracas,* 56(7-12):5pp.(separata).

48. PIFANO, F. & M. MAYER

1949. Hallazgo de formas evolutivas del *Trypanosoma rangeli* en el jugo de la trompa de *Rhodnius prolixus* de Venezuela. *Arch. Venez. Pat. trop.* 1(2):153-158.

49. PIFANO, F., M. MAYER, M. RÖMER, E. DOMÍNGUEZ, R. MEDINA & E. B. PINTO

1949. Estado actual de las investigaciones en Venezuela sobre una nueva tripanosomiasis humana de la región neotrópica producida por el *Trypanosoma rangeli*. *Arch. venez. Patol. trop.* 1(2):135-152.

50. RENGIFO, S., H. GROOT & C. URIBE

1950. Contribución al estudio de Trypanosomas humanos y de animales en Colombia. II Trypanosomas humanos. *Rev. Hig. Bogotá,* 24:3(Cit. in. 29).

51. REY-MATIZ, H. & H. UCRÓS-GUZMÁN

1939. Nota preliminar sobre el hallazgo del *Schizotrypanum cruzi* y del *Trypanosoma rangeli* en *Rhodnius prolixus* en algunas regiones del Oriente de Cundinamarca, *Rev. Fac. Med. Bogotá,* 8(2):76-78.

52. REY-MATIZ, H.

1941. Observaciones sobre Trypanosomas en Colombia. *Rev. Fac. Méd. Bogotá,* 10(1):25-49.

53. TEJERA, E.

1920. Un nouveau flagellé de *Rhodnius prolixus. Trypanosoma* (ou *Crithidia*) *Rangeli* n. sp., *Bull. Path. exot.* 13:527-530.

54. TORREALBA, J. F.

1951. Una pequeña nota sobre el primer caso agudo de tripanosomiasis rangeli comprobado en Venezuela. *In Investigaciones sobre Enfermedad de Chagas en Zaraza* (Estado Guárico,, Venezuela). Otras notas científicas. Recopilación, Fascículo III., pgs. 92-100.

55. TORREALBA, J. F.

1951. Otra pequeña nota sobre las tripanosomiasis en San Juan de los Morros Estado Guárico, Venezuela. *In Investigaciones sobre Enfermedad de Chagas en Zaraza* (Estado Guárico, Venezuela). Otras notas científicas. Recopilación. Fascículo III., pgs. 101-109.

56. TORREALBA, J. F., F. PIFANO & M. RÖMER

1951. Investigaciones sobre enfermedad de Chagas y Trypanosomiasis rangeli en el Distrito Roscio, Estado Guárico, Venezuela. *In Investigaciones sobre Enfermedadad de Chagas en Zaraza* (Estado Guárico, Venezuela). Otras notas científicas. Recopilación. Fascículo III, pgs. 111-125.

57. UCRÓS H. & C. GERLEIN

1953. Desviación del complemento en la Trypanosomiasis americana (Técnica de Kelser). *An. Soc. Biol. Bogotá,* 5.(6):245-254.

58. URIBE-PIEDRAHITA, C.

1929. Infección del *Rhodnius prolixus* Stal, por *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma rangeli*. *Edit. Minerva, Bogotá*, 7 pp. (Cit. in 30).

59. WIGGLESWORTH, V. B.

1943. The fate of haemoglobin in *Rhodnius prolixus* (Hemiptera) and other blood-sucking arthropods. *Proc. roy. Soc. B.*, 131(865):313-339.

60. YORKE, W.

1920. On human trypanosomiasis in Peru. *Ann. trop. Med. Parasit.* 13(4):459-460.

61. ZELEDÓN, R.

1952. *El problema de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas en Costa Rica*. Tesis. 109 pp., Ministerio de Salubridad Pública. Investigaciones epidemiológicas N° 2.

Rev. Biol. Trop. 2(2):269-282

Anotaciones sobre la biología del Antianthe expansa Germar, plaga del pimiento en Costa Rica

por

Edith Chaverri*

(Recibido para su publicación el 18 de Febrero, 1954)

El cultivo del llamado "chile dulce" o pimiento *(Capsicum annuum L)* se circunscribe a zonas reducidas en el medio nacional, en comparación con el desarrollo agrícola e industrial que alcanza en otras regiones del mundo como los Estados Unidos, México, Argentina y España. El presente estudio tiene el propósito de dar a conocer hechos que afectan o pueden afectar en distintos grados el cultivo del pimiento en nuestro medio, y que pueden llegar a tener trascendencia para quienes emprendan en escala industrial tal cultivo.

EL INSECTO

El insecto objeto de este estudio está agrupado taxonómicamente como sigue:

Orden	Homoptera
Suborden	Auchenorrhyncha
Superfamilia	Membracoidea
Familia	Membracidae
Subfamilia	Smiliinae
Tribu	Smiliini
Género	*Antianthe* Fowler
Especie	*expansa* Germar.

* Trabajo realizado en el Laboratorio de Entomolgía de la Facultad de Agronomía de la Universidad de Costa Rica.

GERMAR (7) describió la especie en 1835 bajo el nombre de *Hemiptycha expansa.* Después de haberla colocado otros autores en varios otros géneros afines (cf. FUNKHOUSER, (5), y VAN DUZEE, (11), FOWLER (4) la hizo tipo del género *Antianthe.* En 1903, BUCKTON (2) la describía en estos términos: "Pronoto elevado, comprimido, de un color amarillo verdoso oscuro; el borde dorsal marcado con puntos pequeños pero conspicuos; suprahumerales puntiagudos y largos . . . Tamaño, de 16 x 8 a 7 x 4 mm. . . "

Consultados en 1947 MUESEBECK (8) y RUSSELL (10) del Bureau of Entomology and Plant Quarantine, U. S. D. A., y en 1949 DA COSTA (3) y PINTO (9) del Instituto Biológico, São Paulo, Secretaria da Agricultura Escola Nacional de Agronomia, nos comunicaron no existir en toda la literatura científica otra descripción satisfactoria del insecto, ni informe alguno relativo a la biología del mismo. La literatura técnica disponible para combatirlo prácticamente en el medio rural, como se comprende, es muy escasa; en Costa Rica ni siquiera tiene el insecto un nombre vernáculo propio, a pesar de que los daños que ocasiona son bien conocidos de los hortelanos.

A continuación se presenta una descripción detallada del *Anthiante expansa,* según observaciones personales.

HUEVO

Mide más o menos 2 mm. de largo por 0,5 mm. de ancho. Recién puesto, es hialino. Conforme el embrión avanza en su desarrollo, se ve a éste rosado a trasluz, ya que la cáscara es sutilísima y transparente. Al llegar al estado de madurez, se alcanza a definir la forma de la larva, a través del *corium.* En el polo cefálico se halla el opérculo, el cual ocupa más o menos un tercio de la longitud del huevo, y es sensiblemente más angosto que el resto de él, dando al huevo una forma alargada hacia ese extremo. La superficie del *corium.* vista bajo un aumento de unos 30 diámetros, es lisa, y pulida, no distinguiéndose escultura superficial alguna (Fig. 1).

Por lo general, los huevos, colocados a manera de racimo, uno a la par del otro, se encuentran en la corteza de las ramitas del pimiento, atravesándola en todo su grosor hasta el cuerpo leñoso. Están incrustados, unidos de tal suerte que, al levantarlos, dejan en su lugar como un molde. A veces se encuentran unos aislados de otros.

LARVA

La salida de las larvas se efectúa de preferencia en las horas matutinas. Vista al microscopio de disección, en el momento de abandonar el huevo, y aún pegada su porción posterior, el cuerpo es pisciforme, liso, brillante y diáfano, dejando ver a trasluz los movimientos respiratorios y cardíacos.

El cuerpo se levanta rígidamente, y después de unos minutos, cuando ha salido hasta el segundo par de patas, comienza a contraerse y a extenderse, y entonces es cuando se notan los movimientos respiratorios y cardíacos. Enseguida, como producido por una transfusión de ciertos jugos gástricos (al parecer reser-

vados para ese fin), se producen, sucesivamente, protuberancias cefálicas, abultándose los ojos y determinados salientes tubulares en la cápsula craneal; primero uno, luego el otro lado, todos siempre como si fueran evaginaciones empujadas por un golpecito; luego en el abdomen y de la misma manera, se suceden también los salientes tubulares, dos en cada segmento, según luego se explica.

Como movimientos del cuerpo, el que va formando ángulo con la ramita, el insecto hace esfuerzos por empujarse hacia afuera. Las patas, antes arrimadas al cuerpo, se destacan para apoyarse en el sostén. Hace nuevos esfuerzos, renovados después de un corto descanso, hasta que logra sacar el tercer par de patas; entonces, con empujones hacia adelante y los lados, logra sacar el abdomen y desprenderse del polo cefálico del huevo, tardando todo el proceso unos 25 minutos.

Una vez salida del huevo, el abdomen de la larva se reduce en comparación con el antecuerpo. Primeramente, la cabeza y el tórax son amarillos, el abdomen es rosado, y se muestran las patas hialinas.

Más o menos 3 horas después, el abdomen toma un color rojo oscuro, y el resto del cuerpo se torna grisáceo. En el curso de las horas siguientes todo se ennegrece, con excepción de las patas, cuyas tibias y tarsos quedan de un gris pálido. Miden los novonatos de 1,5 a 2 mm. de largo; la cabeza y el tórax tienen 0.5 mm. de ancho, más o menos el doble del ancho del abdomen, el que se angosta gradualmente en la porción posterior. Sobre cada ojo hay una protuberancia, en la cual se encuentran 6 tubitos cornados de una porción adelgazada, setiforme.

El tórax es deprimido en la porción pleural, destacándose en los tergos, supralateralmente, 4 tubitos recíprocos que rematan en una cerdita (fig 2). En el abdomen tienen, lo mismo que en el tórax y en la misma posición que en éste, 2 tubitos en cada segmento, los cuales se destacan claramente en los segmentos 1 a 4. En el segmento caudal también se ven otros dos tubitos. Las cerdas son de 3 a 4 veces más largas que los tubitos. A ambos lados, en la parte media del abdomen, lleva también tubitos similares, pero más pequeños. Por estas apó fisis tubulares el insecto segrega gotas de un líquido azucarado, el que aprovechan ciertas hormigas que hacen sus visitas regulares con este fin.

En las mudas siguientes, la parte basal de los tubos en los primeros dos segmentos torácicos y en los segmentos abdominales 1 a 4 se agranda, formando espinas rectas, divergentes, con setas de base tubuliforme en los lados. El tamaño relativo de la cerda terminal, en cambio, decrece (Fig. 3). Las espinas de los segmentos 1 y 4 del abdomen permanecen en esta y en las mudas siguientes, de color claro, mientras que las demás ennegrecen como la superficie de los segmentos. En el segundo caudal se levanta una única espina, llevando en su extremo, muy reducidas, las dos protuberancias mencionadas en la larva novonata. Los primeros cuatro segmentos abdominales también aumentan su diámetro vertical, en comparación con la porción caudal, que siempre es más angosta. En mudas aun subsecuentes, (figs. 4 y 5) las protuberancias supraoculares disminuyen en importancia, mientras que las espinas torácicas y las de los segmentos 2, 3 y 4 del abdomen alcanzan gran desarrollo, perdiendo las cerdas apicales lo mismo que la espina caudal, de la cual desaparece también toda indicación

Figs. 1 a 5: Desarrollo de *Antianthe expansa* Germar.

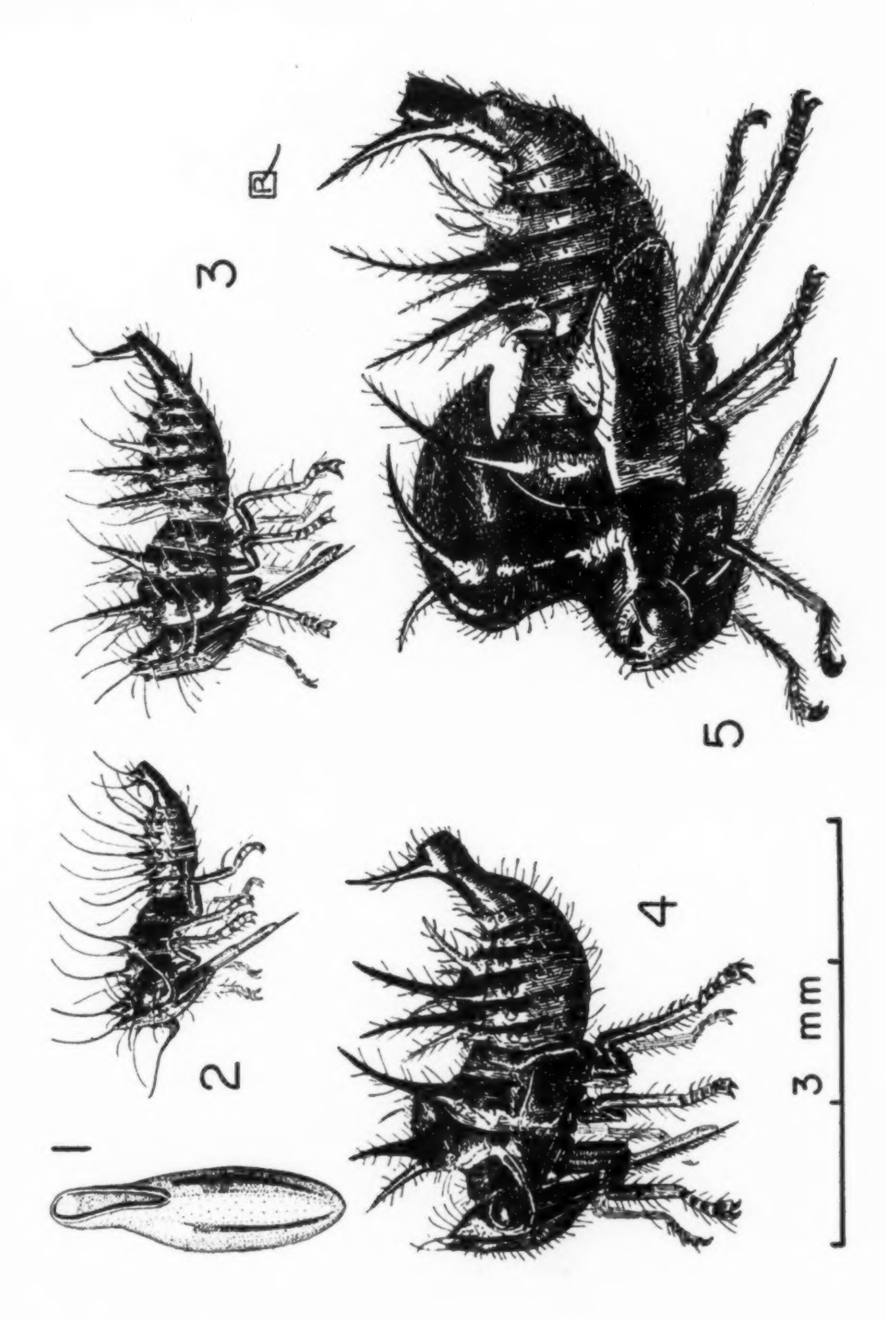
Fig. 1: Huevo.

Fig. 2: Primer estadio larval. Nótese el gran tamaño de las cerdas.

Fig. 3: Segundo estadio larval. Nótese el tamaño reducido de las cerdas, el desarrollo de las espinas, y la aparición de la espina caudal.

Figs. 4 y 5: Tercero y cuarto estadios larvales. Nótese el desarrollo gradual del pronoto y la desaparición de las cerdas terminales de las espinas.

(*Dibujos de R. L. Rodríguez C.*)


1
2
3
4
5
3 mm

de las dos protuberancias tubulares. Al tiempo que se nota el desarrollo de las alas, el pronoto va adquriendo gran desarrollo, haciéndose más alto y prolongándose hacia atrás por encima de los otros segmentos torácicos. Sus dos espinas divergen aun más que las otras, llegando a tomar una posición lateral en la giba del pronoto. También se hace notar el aumento de tamaño de los ojos y el ensanchamiento del pronoto detrás y a la altura de los ojos.

ADULTO

Este mida de 7 a 7.5 mm. de largo por unos 3 mm. de ancho en la porción pronotal (excluyendo las espinas laterales); el alto es de 4.5 mm El color es un verde vegetal (fig. 6).

La cabeza es subtriangular, algo transversal; su disco vertical y algo desigual, más vagamente puntuado que el pronoto. Los ojos son saltados, encajonados en una escotadura en la base de las espinas laterales del pronoto (figs. 6 y 7).

El pronoto se extiende a manera de alta quilla por el dorso y los costados, terminando en punta, excediendo de unos 2 mm. el ápice abdominal; y sobre los ojos se expande, lateralmente, en forma de orejillas espiniformes de más o menos 2 mm. de largo. Esta quilla pronotal arranca del mismo borde anterior, pronunciándose gradualmente, mostrando su mayor elevación encima de la porción pectoral, con el canto anterior subrecto-perpendicular. Este borde está coloreado por pequeñísimas áreas pardas y ocres, alternantes. Todo el pronoto tiene una puntuación neta, fina, densa y regular.

Las patas son de un color ocre, con el par posterior dispuesto para el salto. La armadura de éstas últimas está sustituída por una pubescencia decumbente, fina y rala. Las tegminas sobresalen de 1 mm. de los bordes del pronoto Son transparentes, de colorido como ahumado (fig. 6).

BIOLOGIA

Los adultos ejercen su mayor actividad durante el día, en las horas más cálidas y luminosas de la mañana, con un fototropismo altamente positivo. Se estacionan por largo rato siempre succionando los jugos vegetales por medio de su aparato chupador. Tienen la facultad de saltar ágilmente en todas direcciones. En tiempo fresco o poco luminoso (por las tardes) se encuentran en reposo, casi inactivos y refugiados debajo de las hojas, o saltan y se refugian en en las horas de mayor actividad, saltan y tratan de escapar. Debido a su color las hierbas vecinas, que les ofrecen mejor protección. Al intentar capturarlos verde vegetal, quedándose quietos, se parecen a pequeñas hojuelas (mimetismo); eso ocurre sobre todo en una de sus plantas hospederas, llamada vulgarmente "zorrillo", el que presenta hojuelas sentadas, semejantes al insecto en su posición de reposo.

La hembra efectúa sus oviposiciones en la corteza, preferentemente en los tallos y las ramas de mayor grosor, y no en las ramitas tiernas y delgadas. Palpa en distintos sitos de manera cuidadosa, antes de efectuar la postura. Una vez elegido el sitio, introduce el oviscapto, el que mide unos 2 mm. de largo, semejante a una hoja de cuchilla de carey, y va colocando los huevos como ya se ha descrito. En una hembra oviplena, se encuentran hasta 20 huevos, pero no es raro encontrar mayor número de (39 a 48) larvas recién salidas, al parecer de una sola postura.

Una vez lograda la oviposición, la hembra no cubre los huevos con ninguna secreción o serrín, pudiéndose determinar fácilmente su lugar a simple vista por unos pequeños puntos blancos (los opérculos de los huevos) y por la alteración de la corteza, que se torna esponjosa por la lesión hecha con el oviscapto y la oviposición misma. En estas condiciones, los huevos no quedan totalmente protegidos contra los enemigos naturales y la intemperie. La certera colocación de los huevos por la hembra, permite a las larvas recién nacidas encontrar fácilmente las partes más tiernas del vegetal en busca de alimento, pues lo logran con sólo moverse hacia adelante; y es donde se agrupan.

Cuando las posturas han sido parasitadas, en vez de los puntos blancos pueden observarse, a simple vista, pequeñísimos agujeros dejados por el controlador que ya ha destruído el huevo.

La cópula se efectúa cogiéndose el macho por un costado de la hembra y poniendo su aparato genital por unos segundos, y repitiéndolo por 3 veces; pudiéndose determinar como hembra al ejemplar más grande de la pareja y por la forma de la abertura genital.

El período incubatorio dura 20 días, término medio. La temperatura del ambiente influye en la longitud de este período. A 21°C. dura 21 días, y cuando se registran días continuos de temperatura más baja en el laboratorio, se prolonga el período hasta 25 días. En ningún caso ha sido menor de los 16 días el período incubatorio, en los meses de junio y julio, en los que la temperatura máxima registrada ha llegado hasta 23°C.

De los datos anteriores se desprende que las larvas tardan más o menos 20 a 25 días para nacer. La eclosión del huevo se realiza por el polo cefálico, portador del opérculo, el cual da hacia el exterior. En el orificio, donde reposaba el huevo, queda el corium brillante y traslúcido. En huevos parasitados y de los que ya había desaparecido el embrión, se encontró la envoltura tan adherida, que al tratar de quitarla se observó que se rompían las fibras leñosas de la corteza, lo que nos puede conducir a la suposición de que los jugos de la planta sirvan desde un principio para alimentar en parte y por osmosis, al embrión; y parece confirmarlo el hecho de que el laboraotrio, huevos de reciente postura, se mostraron faltos de turgencia, 24 horas después de haber sido separados de la planta. En cambio, huevos llevados al laboratorio, en ramitas lograron llegar al completo desarrollo del embrión.

Casi inmediatamente después de salir la larva, principia a comer. Deja tan sólo transcurrir unos momentos para endurecerse su delicado caparazón. En cuanto inicia su caminata hacia las partes tiernas, trata de introducir su aparato chupador en la corteza en procura de alimento.

Mueren en pocas horas al separarlas de la planta viva. Es difícil mantenerlas en ramas cortadas, o en otros medios, como por ejemplo, en frascos de vidrio, papel o cajas de cartón, etc., en los que sus esfuerzos resultan inútiles para obtener el alimento, quedando fuera, al morir, las piezas chupadoras. Asimismo los adultos no duran varios días en frascos de vidrio con tapón de algodón y alimento, sin que sobrevenga la muerte.

En condiciones normales, tanto larvas como adultos buscan los lugares más protegidos por el follaje, encontrándose aglomerados alrededor del tallo o las ramitas, por largo tiempo, sin cambiar de posición ni de lugar. Con ellos hay 3 especies de hormigas, las que con sus antenas golpean y estimulan a las larvas a exudar para poder aprovechar aquellas secreciones azucaradas de éstas. El estado larvario dura 90 días.

En una misma planta se encuentran siempre individuos recién nacidos hasta adultos. No se observan en plantas tiernas, sino en aquellas que les pueden dar sombra y ocultarlos por su mayor número de ramas y hojas.

No ha sido posible definir con exactitud la capacidad de vuelo del adulto, pues tan sólo se observa teniendo un vuelo corto, fácil pero lento, hasta una distancia aproximada de 1 a 2 m. dentro de una plantación regular. Sobre la planta camina lentamente, recorriendo pequeñas distancias con estacionamientos largos.*

El insecto adulto es de corta vida; encerrado en frascos de vidrio, o cajas según se explicó ya, aún cuando tenga alimento, muere a los 7 días.

Resumen de los períodos biológicos

	Ciclo corto en días	Ciclo prolongado en días
Incubación	20-21	25
Larva	90	90
Total días	110. (aproximadamente)	115.

Carácter del daño

Sin entrar a definir ahora en detalle la disposición de los órganos atacados y su importancia económica, las plantas parasitadas por el membrácido presentan al principio un aspecto sano, con todo su follaje verde, y cargadas de flores y frutos en distintas etapas de desarrollo. Dos meses después las plantas se observan con algunas ramas marchitas. Los tallos muestran luego áreas bastante grandes de oviposiciones, dando un aspecto de tallo nudoso y deformado por la ruptura de los tejidos. Estas rupturas se deben en primer término a la introducción que hace la hembra de su oviscapto para depositar los huevos. Luego, a medida que éstos se desarrollan, se van rompiendo más y más las fibras de la corteza hasta adquirir el aspecto esponjoso antes mencionado, lo que ocasiona intereferencias en los vasos conductores de la savia, presentando entonces las plantas un marchitamiento en los tallos.

El marchitamiento de los tallos ocurre simultáneamente con el de las ramitas terminales y las hojas tiernas, las que aparecen luego achicharradas como consecuencia de la falta de nutrición.

Las plantas jóvenes atacadas, no logran nunca su total desarrollo; muchas mueren por eso. Proporcionalmente, la planta no sólo es dañada por la savia succionada por los insectos, sino también que el mayor daño en ellas es debido a ruptura de los tejidos al ser puestos los huevos y a la expansión debida al crecimiento de los mismos, y consecuentes alteraciones producidas en la corteza (nudosidades y esponjamientos) producidos como consecuencia de ello, y además a que en tal estado expone la planta a sufrir el ataque de enfermedades fungosas.

Los tallos y ramas en lugar afectado, y en estado avanzado de ataque, se tornan blancusco-amarillentos, con escarificaciones y rajaduras en la corteza. La ocurrencia de varias oviposiciones en una superficie reducida, hace más notorias las características anteriores, y al efectuar un raspado superficial con un instrumento cortante, se encuentran los tejidos desorganizados.

El tallo principal puede ser parasitado desde poca altura del suelo (más o menos hasta 20 cm.), hasta las ramas superiores, formando manchas de dimensiones varias.

Control

Control artificial

El control de la plaga en el estado larvario es práctico con el uso de insecticidas, por localizarse la larva en los tallos y ramas, desde el momento de eclosionar el huevo hasta alcanzar el estado adulto.

Es muy suceptible a la acción del D.D.T., Gesarol A-5, o similares, al 3% en suspensión en agua o en aceite. Es igualmente susceptible a las aplicaciones débiles de Clordano (¼ y al ½%) en suspensión en agua, así como al uso de Gamexano.

Control natural

Este sistema se basa fundamentalmente en las prácticas culturales, podas, uso de variedades resistentes, etc. Igualmente se hace entonces necesario el control de los hospederos de este insecto, como los "zorrillos" (*Cestrum baenitzii, C. lanatum, Solanum umbellatum, S. verbascifolium* y el "guitite" (*Acnistus arborescens*).

Control biológico

Por la forma ya descrita en las posturas, con los huevos con su opérculo al descubierto, se favorece la acción de insectos controladores.

El principal controlador encontrado en Costa Rica, en nuestro trabajo de laboratorio, es un pequeño chalcidoideo, identificado como un pequeño

Figs. 6 y 7: *Antianthe expansa* Germar, adulto.

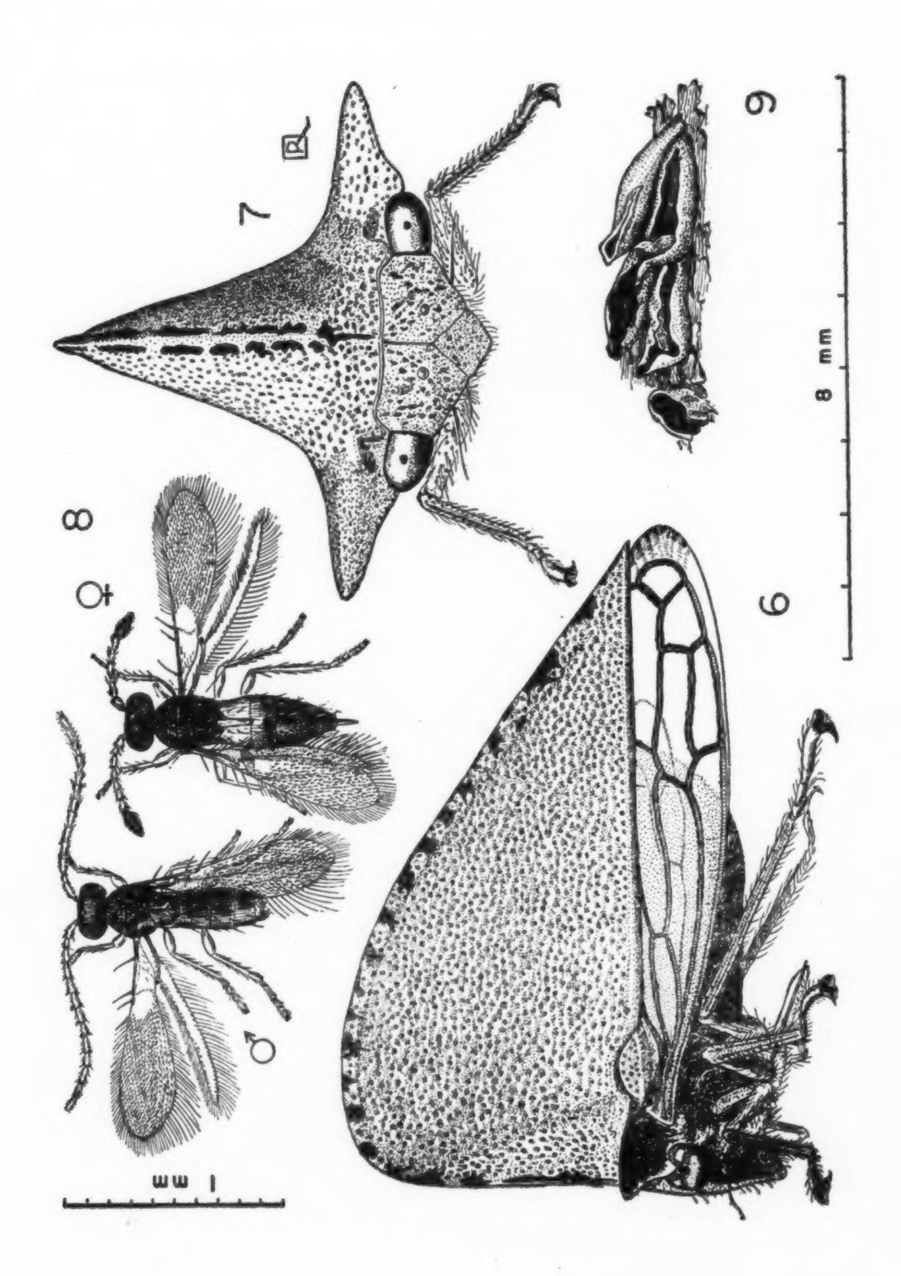
Fig . 6: Aspecto lateral. Nótese el gran desarrollo y la puntuación del pronoto.

Fig. 7: Aspecto frontal. Nótese las espinas laterales del pronoto.

Fig. 8: *Anaphoidea latipennis* Crawford, macho y hembra, parásito de *Antianthe expansa*.

Fig. 9: Huevos de *Antianthe expansa* destruidos por el *Anaphoidea latipennis*.

(Dibujos de R. L. Rodríguez C.)


7
8
♀
♂
1 mm
9
8 mm
6

mimárido llamado *Anaphoidea latipennis* Crawford, obtenido parasitando las posturas del *Antianthe expansa* (fig. 8).

A este controlador le encontré por primera vez al dejar recogidas unas ramitas con el fin de obtener las larvas del insecto, pero más o menos un mes después, encontré el material de trabajo con una gran cantidad de agujeros, cada uno en el lugar donde se encontraba el huevo, en el extremo anterior o hacia abajo de éste (fig. 9). Se encontraron también restos de insectos jóvenes, que fueron parasitados, y los que habían logrado nacer en la misma oviposición. Unos huevos estaban completamente vacíos, es decir, quedando sólo el *corium*, y, en otros, parte del cuerpo había sido comido, quedando sólo la región anterior del cuerpo del hospedero ya bien reconocible.

La salida del parásito se nota bastante detrás del extremo distal del huevo, más o menos a flor de la superficie de la cáscara, donde fácilmente se rompe y se pierde, quedando el agujero en la corteza misma, pareciendo una perforación hecha desde afuera. Este parásito ha sido estudiado también en otros membrácidos: *Horiola arcuata* F. como hospedero, en Trinidad, *Campylenchia hastata* F. y *Horiola picta* Coquebert en el Brasil, según citas de BIERIG (1), GAHAN (6), DA COSTA LIMA (3) y de MUESEBECK (8).

Aparte de este controlador biológico, he observado la presencia de larvas de sírfidos (Diptera), las que chupan a sus víctimas, larva y adulto.

RESUMEN

De las diferentes plagas del pimiento, la del *Antianthe expansa* Germar, se puede tener en Costa Rica como una de las pricipales y de mayor cuidado. El carácter particular del daño provocado por el insecto consiste en la muerte de los tejidos del vegetal parasitados y adyacentes, interrumpiendo toda la actividad en el proceso de la circulación de la savia, llegando a arruinar totalmente a la planta, o reduciendo el área foliar y, por lo tanto, disminuyendo la producción del fruto.

Por primera vez se describe en detalle la biología del *Antianthe expansa*. La hembra pone los huevos en la corteza, preferentemente en las ramas de mayor grosor, y no los cubre con ninguna secreción, quedando los opérculos al aire. La incubación dura de 16 a 25 días, según la temperatura ambiente. Las larvas atacan a la planta casi inmediatamente después de salir; mueren en pocas horas al separarlas de la planta viva. Tres especies de hormigas las acompañan y aprovechan sus secreciones azucaradas.

El estado larvario dura 90 días. En una misma planta hay siempre individuos recién nacidos hasta adultos. No atacan a las plantas tiernas, sino aquellas que les pueden dar sombra y protección. El insecto adulto tiene corta vida; con alimento adecuado muere en cautividad a los 7 días.

El *Antianthe expansa* es susceptible de ser controlado por los siguientes métodos:

a) En estado larvario y adulto, con el uso de insecticidas.

b) Por medios culturales, incluso el control de los otros hospederos del insecto, tales como *Cestrum* spp. y *Acnistus.*

c) Por medios biológicos, de los cuales el principal es *Anaphoidea latipennis* Crawford, que también ataca a otros membrácidos.

SUMMARY

Antianthe expansa Germar, is one of the most important pests on sweet pepper. The insect causes necrosis of the parasitized and adjacent tissues, with complete interruption of sap movement. The plant may be completely ruined, or else foliar area may be much reduced, resulting in greatly reduced yield.

The biology of *Antianthe expansa* is described in detail for the first time. Eggs are laid in the bark, usually on the thicker stems, and are not covered by any secretion; the opercula remain exposed. Incubation lasts from 16 to 25 days, according to the prevalent temperature. Larvae attack the plant almost immediately upon hatching. If separated from a live plant, the larvae die within a few hours. Three species of ants accompany the larvae and use their sugary secretions. Larval state lasts 90 days. Adult and immature individuals are found in the same plants. Young plants are not attacked, the preferred ones being those which can give sufficient shade and cover. Adults are short lived, in captivity with adequate food supply they die within 7 days.

Antianthe expansa was found susceptible of control by the following methods:

a) in larval and adult stages, by the use of insecticides.

b) by cultural means, involving control of other hosts of the insect, such as *Cestrum* spp. and *Acnistus.*

c) by biological means, through *Anaphoidea latipennis* Cr., wihch is also known to attack other Membracidae.

BIBLIOGRAFIA

1. BIERIG, A.

1948. *Apuntes de entomología económica.* Facultad de Agronomía, Universidad de Costa Rica. 150 pp. (Mimeografiado).

2. BUCKTON, G. B.

1903. *A monograph of the Membracidae.* 296 pp. Lovell, Reeve and C°, London.

3. COSTA LIMA, A. DA

1942. *Insetos do Brasil*. Tomo 3 (Homoptera). 327 pp. Serie Didactica Nº 4. Escola Nacional de Agronomia, Rio de Janeiro.

4. FOWLER, W. W.

1894-1898. *The family Membracidae in Biologia Centrali-Americana*. Vol. 2, part 1, Rhynchota-Homopterae. 177 pp., 10 pl.

5. FUNKHOUSER W. D.

1927. *Membracidae in General catalogue of the Hemiptera*. Fasc. 1. 581 pp. Smith College, Northampton, Mass.

6. GAHAN, W.

1947. Comunicaciones personales.

7. GERMAR, E. F.

1835. *Species Membracidum Musei Gemari et dispositio generum Membracidum* Revue entomologique publiée par Silberman 3: 223-261.

8. MUESEBECK, C. F. W.

1947. Comunicaciones personales.

9. PINTO DA FONSECA, J.

1949. Comunicaciones personales.

10. RUSSELL, LOUISE

1947. Comunicaciones personales.

11. VAN DUZEE, E. P.

1917. *Catalogue of the Hemiptera of America North of Mexico*. University of California Publications in Entomology. vol. 2, XIV + 902 pp. Berkeley, California.

INDICE DE AUTORES Y TRABAJOS DEL VOLUMEN II

REVISTA

DE

BIOLOGIA TROPICAL

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

VOLUMEN 2

1954

CONSTA DE II + II + 283 PP. INCLUYENDO FIGURAS
Y 8 CUADROS FUERA DE PAGINACIÓN

Toda la correspondencia, así como los artículos que se deseen someter para su publicación, deberán ser enviados a: Comité de Redacción de "REVISTA DE BIOLOGIA TROPICAL". Apartado 4500. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica, A. C.

INFORMACION PARA LOS COLABORADORES

Esta REVISTA publica sólo trabajos originales e inéditos

El COMITE DE REDACCION se reserva el derecho de aceptar o rechazar los trabajos recibidos. Los originales en ningún caso serán devueltos.

Los trabajos deben ser enviados en papel blanco de carta, escritos a máquina, a doble espacio y en páginas numeradas, indicándose la institución donde fueron realizados. Se aceptan trabajos que tengan como máximo 20 páginas; sólo excepcionalmente y a juicio del COMITE DE REDACCION, se publicarán trabajos mayores.

Se aceptan artículos en los siguientes idiomas: castellano, inglés, francés, portugués, italiano y alemán. Es obligatorio por lo menos un resumen en castellano.

La corrección de las pruebas de imprenta estará a cargo de los autores, pero se advierte que los trabajos enviados deben tener carácter definitivo.

Se aceptan fotos, cuadros y diseños, gráficos, etc. en tinta china y en número prudente, tomándose en cuenta las dimensiones de la REVISTA.

Las ilustraciones serán enviadas en hojas aparte con el nombre del autor y el número de la figura. Las leyendas correspondientes serán agrupadas por separado. En caso de microfotografías es necesario especificar el aumento.

Las citas bibliográficas, escritas en hoja aparte, seguirán el siguiente orden: apellido e inicial del nombre del autor, año, título del artículo por extenso, nombre de la revista (abreviación reconocida), volumen, número, primera y última página del artículo. En caso de libros, debe especificarse además la casa editora, lugar y número de edición.

Serán entregadas gratuitamente 50 copias de sus trabajos a los autores que están suscritos a la revista. Los no suscritos recibirán únicamente 10 copias.

Suscripción anual: Costa Rica ₡ 10.00. Otros países $ 2,00
Número suelto : Costa Rica ₡ 6,00. Otros países $ 1,25

INFORMACION PARA LOS COLABORADORES

Esta REVISTA publica sólo trabajos originales e inéditos

El COMITE DE REDACCION se reserva el derecho de aceptar o rechazar los trabajos recibidos. Los originales en ningún caso serán devueltos.

Los trabajos deben ser enviados en papel blanco de carta, escritos a máquina, a doble espacio y en páginas numeradas, indicándose la institución donde fueron realizados. Se aceptan trabajos que tengan como máximo 20 páginas; sólo excepcionalmente y a juicio del COMITE DE REDACCION, se publicarán trabajos mayores.

Se aceptan artículos en los siguientes idiomas: castellano, inglés, francés, portugués, italiano y alemán. Es obligatorio por lo menos un resumen en castellano.

La corrección de las pruebas de imprenta estará a cargo de los autores, pero se advierte que los trabajos enviados deben tener carácter definitivo.

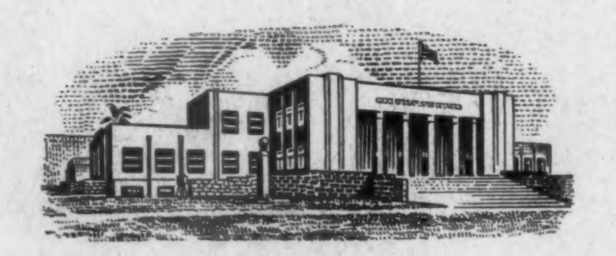
Se aceptan fotos, cuadros y diseños, gráficos, etc. en tinta china y en número prudente, tomándose en cuenta las dimensiones de la REVISTA.

Las ilustraciones serán enviadas en hojas aparte con el nombre del autor y el número de la figura. Las leyendas correspondientes serán agrupadas por separado. En caso de microfotografías es necesario especificar el aumento.

Las citas bibliográficas, escritas en hoja aparte, seguirán el siguiente orden: apellido e inicial del nombre del autor, año, título del artículo por extenso, nombre de la revista (abreviación reconocida), volumen, número, primera y última página del artículo. En caso de libros, debe especificarse además la casa editora, lugar y número de edición.

Serán entregadas gratuitamente 50 copias de sus trabajos a los autores que están suscritos a la revista. Los no suscritos recibirán únicamente 10 copias.

Suscripción anual: Costa Rica ₡ 10.00. Otros países $ 2,00
Número suelto : Costa Rica ₡ 6,00. Otros países $ 1,25



IMPRENTA FALCÓ LTDA.